

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

649

Année 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Alcibiades CORREAL

*né le 6 août 1910
à Bogota (Colombie)*

Contribution à l'étude du Biotropisme indirect cutané de la Chimiothérapie

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT
48, rue Boissonade

848

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Alcibiades CORREAL

*né le 6 août 1910
à Bogota (Colombie)*

**Contribution à l'étude du
Biotropisme indirect cutané
de la Chimiothérapie**

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

JACQUES HAUMONT
48, rue Boissonade

Le Doyen TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHOL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	MARVIER.
Hygiène et médecine préventive	LANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	RIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPEP.
	CARNOT.
	CLEO.
	Marcel LABRÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMAND.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne). Pathologie médi-
 cale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER . . . Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . . . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . . . Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU . . . Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL . . Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimen-
 tale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 M^{lle} LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . . Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MÉNÉGAUX . . . Pathologie chirurgicale
 MOLLARET . . . Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . . Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chirur-
 gicale.
 PIÉDELÈVRE . . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale
 TROISIÈRE . . . Pathologie expérimen-
 tale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale
 FUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . . Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS . . Pathologie chirurgicale
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ . . . Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL . . . Obstétrique.

IV.—Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT . . .			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	

V.—Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

*En faible témoignage de ma profonde affection
et de mon immense gratitude.*

A MES SOEURS

A MES FRERES ET BEAUX-FRERES

A TOUS LES MIENS

AUX AMIS QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Officier de la Légion d'honneur.
Professeur de clinique
des maladies cutanées et syphilitiques.
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

*qui nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse, en témoignage de res-
pectueuse reconnaissance.*

A NOTRE MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

Officier de la Légion d'honneur.

Médecin honoraire de l'Hôpital Saint-Louis.

qui nous a inspiré ce travail et prodigué ses précieux conseils, avec toute notre gratitude pour le bon accueil qu'il nous a réservé à l'Hôpital Saint-Louis et à l'Institut Fournier où, en nous donnant l'enseignement clinique, il nous a appris à mieux connaître et à mieux aimer notre spécialité.

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE PARIS ET CLERMONT-FERRAND

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A NOS MAITRES
DE L'INSTITUT DES MALADIES TROPICALES
A HAMBOURG

MONSIEUR LE PROFESSEUR MUHLENS
Directeur

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIEMSA
Sous-Directeur.

INTRODUCTION

Depuis l'extension des méthodes chimiothérapiques on assiste à l'éclosion d'un grand nombre de manifestations diverses qui posent chaque fois les mêmes problèmes pour les différents organes et les différents tissus.

Ces manifestations sont le plus souvent mises sur le compte de l'agent thérapeutique et considérées comme des intoxications ; or, si cela est vrai pour un petit nombre de cas, cela reste faux pour la plupart dont la pathogénie a été longtemps cherchée et a soulevé de nombreuses discussions.

C'est l'observation clinique minutieuse d'une vingtaine d'années qui a conduit notre Maître Milian à découvrir la nouvelle conception du *biotropisme*.

Le but de notre thèse est simplement d'apporter

une contribution à sa meilleure connaissance en faisant l'inventaire aussi complet que possible des ASPECTS CLINIQUES BIOTROPIQUES INDIRECTS DES ACCIDENTS CUTANÉS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE.

La connaissance de ces syndromes cliniques a un intérêt pratique considérable et en particulier dans le traitement par l'arsenic, l'or, le mercure, le bismuth, le gardénal, où ces accidents sont le plus nombreux ; c'est qu'elle permet, dans ces cas, de poursuivre le traitement avec le même agent thérapeutique chez le même malade et d'innocenter le produit en question d'être toxique pour des accidents d'origine infectieuse.

HISTORIQUE

Les accidents cutanés déterminés par les médicaments chimiques ont été étudiés dans les livres de toxicologie et souvent ces intoxications relevaient de la médecine légale. Brouardel les étudie avec soin, discutant les responsabilités du médecin.

Depuis trente ans, à la suite des travaux de Erhlich et Mata à l'époque héroïque du 606 (le dioxidoaminoarsénobenzol) grand nombre d'auteurs ont étudié la question : Queyrat, Thibierge, Ravaut, Hudelo, Janselme, Milian, en France ; Jodassonn, Wech, Hoffmann, en Allemagne ; Thomas, Moorhead, Fox et Trimble, en Amérique.

Lorsqu'on préconisa le 914 (le dixydiaminoarsénobenzol-monométhyl sulfoxide de soude) on crut que les accidents seraient supprimés. Malgré le gros avan-

tage sur le produit précédent, le 606 (utilisation en solution concentrée, ainsi que l'a montré Ravaut, toxicité moindre, la teneur de l'arsenic étant d'un tiers moindre), on ne tarda pas à trouver la littérature médicale pleine d'observations d'accidents, et de véritables luttes s'engageaient entre les partisans et les adversaires du Salvarsan.

Inutile de dire que la théorie de l'*intoxication* était la seule admise à ce moment et on attribuait cette intoxication soit à l'accumulation des doses (Riebes, Hudelo, Nathan), soit à la décomposition des substances (Brauer), soit à l'association si fréquemment employée du Mercure et des Arsénobenzènes (Wechselmann), soit enfin par des erreurs de manipulation ou erreurs de technique.

La théorie *prédisposition individuelle* succéda à celle de l'intoxication basée sur l'intolérance, l'idiosyncrasie. On incrimina des lésions organiques possibles des surrénales (Sergent, Florend), des reins (Janselme, Lacapère), de la peau (Bourand, Goubaut).

Richet, en 1911, ramena quelques adeptes à la théorie *anaphylactique*, et nous voyons Weissebach et Ivaschenchow, Danysz et Ravaut, se ranger au nombre de ses partisans; plus tard, la *colloïdoclasie* de Vidal et ses élèves est venue la compléter.

C'est en 1917 que la théorie infectieuse des accidents arsenicaux est montrée par M. Milian qui évoque en sa faveur les raisons suivantes : début plus ou moins brusque, après une incubation de plusieurs

jours, coexistence des signes généraux et d'un exanthème, évolution cyclique, reprise du traitement sans inconvénient lorsque les phénomènes morbides contemporains de l'éruption ont disparu.

Cet auteur, par l'observation clinique, arrive à la notion de la multiplicité des types éruptifs et par l'interprétation plus délicate de ces faits cliniques, à la dualité pathogénique des accidents provoqués par les arsenicaux.

M. Milian fait savoir, à propos de la stomatite mercurielle, que les substances chimiques n'ont pas seulement un pouvoir parasitotrope, comme le soutenait Ehrlich, mais aussi un pouvoir biotrope, c'est-à-dire capable d'exalter la virulence des germes existant à l'état latent dans l'organisme ; et il donne publication à un grand nombre d'observations d'éruptions où il pose nettement le diagnostic d'érythème infectieux, rubéoliforme, scarlatiniforme, morbiliforme, etc. (*Paris Médical*, 1917). La pathogénie biotrope des accidents de la chimiothérapie était née. Buherman invoque également l'importance du microbisme latent et croit qu'il favorise l'intoxication. Dès lors M. Milian oppose :

1° Les érythèmes précoces survenant le neuvième jour, biotropiques, c'est-à-dire dus à la reviviscence des microbes latents sous l'action de l'arsenic, et :

2° Les accidents tardifs reproduisant le tableau de l'intoxication arsenicale type appelé par lui-même

érythrodermie vésiculo-adéniéteuse pour en désigner les principales caractéristiques symptomatiques.

Par la suite, le cadre du *Biotropisme* s'est élargi ; on a vu que d'autres substances en dehors de l'arsenic et du mercure, tels que l'iodure de potassium, l'acide picrique, les barbituriques, etc., pouvaient donner des réactions biotropiques cutanées, et M. Milian a eu raison de dire : « l'avenir complètera cette nomenclature ».

En 1930, Debon et Boutelier, dans leurs thèses sur les accidents cutanés des arsénobenzols, rejettent les idées de Milian et en font des accidents toxiques ; Debon dit (page 122) : « Nous croyons qu'en général il s'agit purement et simplement d'une intoxication arsenicale et que chercher autre chose est à la fois illusoire et dangereux », mais un peu plus loin, il se demande : « Mais pourquoi, avec des doses non toxiques, certains malades ont-ils des accidents ? » Enfin, il préconise « l'excision du gros chancre induré pratiquée pendant la première injection d'arséno, permettra d'obtenir les résultats curatifs cherchés avec une dose moindre des médicaments, ce qui tiendra, évidemment, à diminuer encore davantage la fréquence des accidents cutanés consécutifs à l'arsénothérapie. »

En 1926, Maignon fait sa thèse sur les érythèmes du neuvième jour.

En 1927 apparaît le « Biotropisme » de M. Milian, remarquable ensemble de ses travaux sur la question.

En 1930, Garnier, dans sa très intéressante thèse,

oppose les *érythèmes biotropiques* aux *érythèmes toxiques*, et fait d'importantes recherches expérimentales.

Depuis, un nombre considérable d'observations et les travaux de plusieurs auteurs qui ont mesuré l'importance de la pathogénie des accidents de la chimiothérapie sont venus à l'appui de la pathogénie biotrope : Gougerot, Jausion, Codvelle, Sohier, Lemaître, Monnerot-Dumaine, Garnier, etc., en France; Henk en Allemagne ; May en Uruguay ; Keim en Amérique.

Nous avons jugé utile de présenter cette étude suivant les syndromes biotropiques indirects cutanés de la chimiothérapie, espérant que la clinique du biotropisme apparaîtra ainsi avec beaucoup de clarté.

CHAPITRE PREMIER

LE BIOTROPISME

DÉFINITION. — Le biotropisme est le processus biologique qui préside à l'éclosion des phénomènes infectieux dus au réveil d'un microbisme latent sous une influence exogène. Cette influence exogène peut être d'ordre chimique, physique ou biologique (même microbien).

La notion de *biotropisme* est assez nouvelle. Tout serait de détruire le microbe sans nuire en rien à le mérite revient à mon maître Milian qui, par l'observation clinique minutieuse, est parvenu à découvrir cette pathogénie qui explique un grand nombre d'accidents de la thérapeutique moderne. Tropicisme veut dire diriger vers, affinité pour. Exemples : le mouvement des infusoires vers la lumière ; la direction des fleurs du « Soleil » ou « Tournesol » vers les rayons solaires, la combinaison de certains médicaments spécifiques avec des parasites ou des organes : parasitotropisme ou organotropisme d'Ehrlich.

I. BIOTROPISME ET CHIMIOTHERAPIE

Lorsqu'on introduit dans l'organisme un produit chimique pour détruire un germe infectant, l'idéal serait de détruire le microbe sans nuire en rien à l'organisme. Si l'agent thérapeutique y parvient directement par son pouvoir microbicide, on dit qu'il a exercé un nécrotropisme (Milian). Mais en général, cette destruction du microbe ou du parasite n'est pas due à une action directe du médicament, elle est, dans la plupart des cas, le fait de modifications du terrain sous l'influence de la substance chimique. Ainsi un agent chimique peut faire apparaître dans l'organisme une substance nouvelle qui exerce l'action microbicide et on peut dire qu'elle a exercé un nécrotropisme indirect. Exemples : le novarsénobenzol n'est pas toxique *in vitro* pour le tréponème pâle ; il devient très toxique si on ajoute au mélange une trace d'extrait hépatique.

La modification du terrain consiste parfois en une augmentation de la résistance de l'organisme vis-à-vis du germe infectant sous l'influence de la chimiothérapie. Cette augmentation de résistance peut provenir d'une augmentation de la leucocytose, d'une accen-tuation du pouvoir phagocytaire, d'une stimulation du foie, etc. Parfois elle semble imputable à des phénomènes catalytiques (Shade).

Mais il existe de nombreux cas où l'introduction d'une substance chimique au lieu de tuer le microbe

en active sa vitalité et sa virulence ; c'est-à-dire, pour employer la terminologie de Milian, elle est bioparasitotrope et non nécroparasitotrope ; c'est ce qui est un fait de biotropisme et plus exactement de biotropisme direct. il a son expression la plus nette dans la recrudescence ou le déclenchement des accidents syphilitiques sous l'influence de traitements à doses faibles ou insuffisamment rapprochées. Les ictères arsenicaux précoces, ictères parathérapeutiques de Milian, si souvent confondus avec les ictères toxiques, en sont le type. Leur origine syphilitique et non toxique est démontrée du fait qu'ils disparaissent progressivement par la continuation et même l'intensification du traitement. La réaction d'Herxheimer c'est du *biotropisme direct*.

Dans d'autres cas, la substance en question peut exalter la virulence d'un autre germe que celui qu'on cherche à combattre et c'est le *biotropisme indirect*. Ce sont ces manifestations cutanées sous la forme de poussées de furonculose, d'érysipèle, d'herpès, de zona, d'érythèmes du neuvième jour, d'apparence toxique, etc. qui sont l'objet de notre thèse.

Le biotropisme est un fait d'exaltation de virulence pour M. Milian, maître de cette découverte. Jausion, Pecker et Meersseman, qui ont fait naguère une prestigieuse étude, admettent deux facteurs à cette exaltation :

- 1° L'agressivité du germe déjà invoquée, et :
- 2° La vulnérabilité du terrain.

Ils se résument ainsi : « Tout ébranlement thérapeutique ou morbide peut, chez le patient dont le système vago-sympathique est susceptible de provoquer une anergie dont la phase négative, consécutive aux injections vaccinales n'est que l'expression la plus simple. A la faveur de cette abolition de la réactivité, s'installe parfois, après un délai variable, une infection dont le virus latent jusque là dans l'organisme, y cause, dès lors, une maladie biotropique. »

H. Jausion et L. de Lima font l'étude du rôle du sol hépatique dans les infections biotropiques au cours de la chimiothérapie, il y aurait chez le lapin, à des doses subtoxiques, une atteinte de la moelle osseuse et qui pourrait aboutir à une apoplexie totale du tissu médullaire. La rate répondrait par une réaction lymphoïde et une prolifération macrophagique de moindre importance, ce qui conférerait l'aggressivité à des germes anodins.

Quoi qu'il en soit, les accidents cutanés biotropiques indirects de la chimiothérapie dont nous nous efforçons de faire une étude d'ensemble, sont des manifestations infectieuses, non toxiques, la meilleure preuve étant la possibilité de poursuivre ou de reprendre toujours la thérapeutique par le même agent chimique.

II. LES SUBSTANCES CHIMIQUES

Les substances chimiques capables d'éveiller la virulence d'un microbisme latent et de déterminer ainsi toute une cascade de manifestations cutanées biotropiques indirectes sont déjà bien nombreuses et la liste donnée par M. Milian, en 1927, s'est élargie de plusieurs produits responsables de ces syndromes biotropiques ; ainsi : l'or, le nirvanol, le sulfamide, etc., sont venus se ranger dans les premières places de cette liste.

Nous allons donc passer en revue une série de produits chimiques qui, introduits dans l'organisme *per os* ou par voie parentérale avec une fin thérapeutique, peuvent donner un ou plusieurs accidents tenant à l'activation de germes divers et dont nous faisons un aperçu clinique dans un autre chapitre.

ARSENIC. — Ce sont avant tout les composés organiques de la série aromatique. Parmi eux, les composés trivalents : le 606, le 914, le sulfarsénol, le galyl ; et les composés pentavalents : le stovarsol, l'acétylarsan ; qui ont donné le plus grand nombre de réactions cutanées biotropiques indirectes.

1° Des érythèmes du neuvième jour, scarlatiniformes, orties polymorphes dont la littérature médicale ne compte plus les observations (Milian, Jausion, Gougerot, Cathala, Garnier, Friedmann, Spitzer,

May, Monerot, Dumaine, Richer, Keim, Fourneux, Fabre et Cadiat, etc.).

2° Des poussées de furonculose ont été un fait d'observation facile des actions biotropiques du novar et son étiologie bien définie a fait que cette dermatose biotrope soit classée. (Observ. 8.)

3° D'herpès qui est une maladie biotrope par excellence et qu'on observe soit isolée, soit accompagnant un érythème du neuvième jour, comme dans l'observation de Margarot.

4° Des zonas comme le confirment les dernières observations de Lawrence, de Woodman, Dyce, Duckwarth, Parkes, etc. Netter soutient la nature varicelleuse du zona biotrope arsenical.

5° Des trisyndromes de Milian qui ont fait l'objet de la thèse de Rodriguez Alderete où nous y trouvons de nombreuses observations.

(Observ.) Elle a été signalée par Leer et Brauer en

6° De l'urticaire soit localisée, soit généralisée. Elle a été signalée par Leer et Brauer en 1912. puis Bartet, Lacapère et Lépinay, Noël, Milian et Lotte ont apporté de nouveaux cas; nous-mêmes apportons une observation inédite (obs. I).

7° L'angine de Schultz, accompagnée du syndrome agranulocytaire et d'autres signes, considérée par Zikowski, Jausion, Touraine, etc., comme infectieuse, au même titre que l'angine spontanée décrite par Schultz, serait une manifestation biotrope pour M. Milian.

8° Le lichen-plan que l'on voit sous diverses formes (Observations de Rabut, Buschke, Hudelo, etc.).

9° De purpura rhumatoïde (Observation du professeur Lemaître). (Observ. 8.)

Enfin on peut voir au cours de l'arsénothérapie, des pityriasis rosés de Gibert, des molluscum contagiosum, des varicelles, et, exceptionnellement, des stomatites.

BISMUTH. — Depuis l'introduction de sels de bismuth par Levaditi et Sagerac dans le traitement de la syphilis, leur emploi s'est généralisé très rapidement.

Contrairement aux arsenicaux, les sels de bismuth employés, donnent peu d'accidents cutanés biotropiques ; par contre, ils déterminent des accidents biotropiques muqueux, comparables à ceux du mercure, c'est-à-dire des stomatites imputables à l'exaltation de virulence des fuso-spirilles, d'angines de Vincent. Dans la statistique de P. Vigne, 72 % des accidents bismuthiques étaient des manifestations muqueuses, ce qui nous montre la fréquence de ces accidents. La stomatite de l'observation de Brales, Durel, Clément, Simon et Bréton, a été accompagnée de lésions hémorragiques et ulcéro-membraneuses du vagin et du col utérin.

Parmi les accidents cutanés on a signalé la fréquence de la furonculose. Milian, Massot, Lascassagne et Dugois ont vu des orgelets, des hydroadénites, etc.

sous l'influence de doses infra-toxiques ou même minimes de sels de bismuth.

L'urticaire, au cours du traitement bismuthique, a été signalé par Gougerot et P. Vigne. M. Milian nous dit qu'après la furonculose, l'urticaire est la manifestation la plus fréquente du biotropisme cutané bismuthique. L'observation de Vigne, considérée comme un fait de sensibilisation, serait, pour cet auteur, du biotropisme indirect. Il s'agissait d'un malade qui a fait pendant un an des poussées de furonculose et au cours d'une de ces dernières poussées, deux jours après la troisième injection d'hydroxyde de bismuth, une vaste plaque est apparue à l'endroit même de l'injection, puis dans la même journée plusieurs autres à distance. Ce syndrome s'accompagnait de phénomènes généraux graves : (suivis de la mort). La maladie avait évolué en deux mois et demi. Nicolas Gate et Leboeuf ont observé une éruption lichénoïde. Levy-Frankel a décrit une forme purpurique.

Quant aux érythèmes du neuvième jour, ils peuvent revêtir des types différents, mais ils sont rares et on en connaît quelques observations d'érythèmes scarlatiniformes (Galiot, Decrop, avec le muthanol ; Cathala, Garnier et Friedmann, accompagnés d'ictères). Gastau et Pointoiseau ont relaté un cas d'érythème polymorphe.

Le zona a été signalé et Martineau a donné publication à un nouveau cas.

MERCURE. — Le mercure et ses sels ont connu pendant plusieurs siècles une très grande vogue dans le traitement de la syphilis. A l'heure actuelle, cette thérapeutique occupe une place importante dans l'arsenal anti-spécifique ; les injections intra-veineuses de cyanure de mercure représentent le traitement de choix des accidents spécifiques oculaires.

Les accidents cutanés biotropiques indirects sont, avec ce corps, plus rares que ceux du bismuth. Lafourcade, en deux ans, n'a observé à la polyclinique de M. Milian, aucun érythème mercuriel, pas plus que bismuthique. Barthelemy et Lévy Big ont observé deux fois l'érythème scarlatiniforme par des injections de cyanure de mercure évoluant en sept jours. Dans une autre observation, Barthelemy a relevé un érythème polymorphe après sept injections du même cyanure de mercure avec guérison en six jours. Milian en publie un autre du même type au cours d'un traitement par l'huile grise, quinze jours après la première injection. Enfin Monnerot-Dumaine a publié récemment un érythème morbilliforme très net au cours d'un traitement péroral de calomel et un autre dû au cyanure a été vu par Chalié, Masson, Wegner.

De zonas : Un cas a été relevé par Andry et Laurent.

Par contre il en est autrement dans les accidents biotropiques de la muqueuse bucale. Tous les médecins connaissent l'extrême fréquence des stomatites au cours du traitement par le mercure. M. Milian nous a montré la propriété que possède le mercure de ren-

dre pathogènes les microorganismes de la cavité buccale; les aphtes, la stomatite, l'angine de Vincent, la carie dentaire sont donc des manifestations biotropiques indirectes de ce médicament.

IODURE DE POTASSIUM. — Ce médicament est un précieux adjuvant dans les manifestations du tertia-risme ; son emploi comporte quelques inconvénients, les uns d'ordre toxique et en rapport avec la dose : coryza, hémorragies, purpura ; d'autres d'ordre biotro-pique : l'acné iodique, analogue aux bromides, et qui résulterait de l'infection des follicules pileux par le staphylocoque, stimulé par des doses variables de iodure de potassium.

Enfin, pour être complet, il faut signaler les éry-thèmes du neuvième jour.

OR. — C'est surtout en Allemagne que cette thé-rapeutique a été employée dans le traitement de la syphilis.

Les sels d'or (sanochrysine, crisalbine, allochrysine, etc.) d'usage aujourd'hui si répandu dans le traite-ment de la tuberculose, donnent des manifestations biotropiques indirectes qui rappellent celles de l'ar-senic.

Erythèmes du neuvième jour. — Gougerot, Burnier et P. Urhy qui ont les premiers signalé ces accidents, ont dit : « L'identité de ces accidents avec ceux du neuvième jour des arsenicaux nous fait affirmer chez

ces malades la pathogénie biotropique si heureusement mise en évidence par Milian. » Grand nombre de publications leur ont été consacrées. Nous mentionnons les plus éloquentes : Codvelle et Sohier ont rapporté à la Société des Hôpitaux de Paris une scarlatine avec phénomène de Schultz-Charlton dont, d'après Netter, le diagnostic ne paraît pas discutable, étant donné l'apparition et l'évolution de la desquamation linguale et les caractères de la desquamation cutanée (Observ. 17). Gougerot et Blum ont relaté une observation d'érythème morbilliforme qui ne se produisit pas à la reprise du même traitement aurique. Enfin Hélène Asdery, dans le service de Milian, a étudié deux érythèmes morbilliformes et dans un cas il y eut une angine et du catharre oculaire.

Herpès. — Albert Giraud a vu un herpès frontal accompagné de troubles digestifs et un état subfébril.

Zonas. — On en trouve d'innombrables cas dans la littérature médicale et il est probable que bon nombre ne sont pas publiés. Netter, Lebœuf et Mollard, Jejer et Khol en ont publiés ; nous apportons une observation inédite et personnelle (Observ. 2).

Lichen plan. — Les observations de la thèse de Têteau, puis celles rapportées par Hour, David et Gheerbrant, Milian et Terrasse, David et Senellert, Gougerot, Burnier et Photinos, Abranovitz, etc., ont montré la grande fréquence du lichen plan au cours de la chrysothérapie, considéré par Milian comme un accident biotropique indirect de cette thérapeutique.

LES BARBITURIQUES. — Les nombreux dérivés de l'acide barbiturique peuvent donner lieu avec une grande fréquence à des accidents cutanés biotropiques qui sont semblables à ceux donnés par les arsenicaux.

C'est dans le service de M. Pierre Teissier, à l'hôpital Claude-Bernard, que les premiers cas, envoyés comme des rougeoles ou des scarlatines, ont été individualisés.

Ici les érythèmes du neuvième jour semblent les moins bénins de tous les érythèmes biotropiques. Chovany et Vanier relatent un cas d'érythème scarlatiniforme barbiturique du neuvième jour qui fut mortel. Il s'agissait d'une femme qui prenait 0 gr. 10 de gardénal le soir ; elle était éthylique de longue date ; l'insuffisance rénale semble avoir joué un rôle capital dans l'évolution de la maladie. Les mêmes auteurs citent un autre cas à type scarlatiniforme et, comme le précédent, mortel, mais d'origine toxique. Il s'agissait, certainement, d'un barbiturisme chronique à doses élevées, 0 gr. 60 de gardénal par jour. Comme pour les arsénobenzols, il y a des éruptions précoces qui relèvent d'une pathogénie biotropique et des éruptions tardives d'origine toxique.

Dans les érythèmes scarlatiniformes, il y a une vive réaction inflammatoire dermo-hypodermique évoluant vers une desquamation abondante en lamelles plus ou moins larges. Parmi les observations les plus concluantes, citons celle de Milian et Lenormand, due au véronal ; celle de Dereux due au rutonal.

Caussade, Tardieu et Lacapère, qui n'acceptent pas la pathogénie biotropique, la confirment par leur description : « Les éruptions par le véronal ou les autres dérivés de l'acide barbiturique sont capables de simuler tous les exanthèmes et induire en erreur même les spécialistes les plus avertis s'ils ne tiennent pas compte suffisamment des circonstances qui ont précédé l'éclosion des troubles cutanés. » Et voici comment s'exprime Vanier : « En effet, le caractère primordial de ces éruptions barbituriques est d'évoluer comme une véritable maladie infectieuse avec sa phase d'incubation, ses périodes pré-éruptives, éruptives, et sa phase de desquamation. C'est ce qui fait donner à ces érythèmes l'épithète d'érythèmes barbituriques pseudo-infectieux. »

Tous les types, scarlatiniformes, rubéoliformes, morbilliformes, sont représentés, mais les récidives sont exceptionnelles.

On a décrit aussi l'éruption érysipélateoïde, herpétiforme, zonateuse. — P. Schmit et C. Lemant.

NIRVANOL. — Il faut nous arrêter sur ce que l'on a appelé « maladie du nirvanol » (Nirvanol sickness). Ce médicament, voisin du gardénal, a été introduit en 1919 par Roeder dans le traitement de la chorée, puis abandonné comme très toxique, alors que dans la lecture des observations publiées, on constate qu'il s'agit d'accidents biotropiques indirects, cet agent étant éminemment réactivant. Ils apparaissent autour du neuvième jour du traitement et se caractérisent

par de la fièvre, une éruption intermédiaire entre la rougeole et la rubéole, mais parfois scarlatiniforme ou urticarienne ; il y a quelquefois une angine discrète, une réaction ganglionnaire cervicale, de la conjonctivite ; ils s'accompagnent d'éosinophilie légère ; enfin c'est avec des doses faibles et même une seule dose qu'ils surviennent.

LES SULFAMIDES. — Les dérivés organiques du soufre d'abord expérimentés avec succès dans les maladies dues au streptocoque se sont révélés également actifs dans les ménengococcies puis dans les gonococcies et d'après les statistiques, c'est par tonnes que ces nouvelles substances chimiques ont été prescrites en Amérique. Aussi, il faut connaître que ce sont des substances hautement « biotropigènes » (Monnerot-Dumaïne) et le nombre des observations publiées d'érythèmes du neuvième jour de divers types cliniques est déjà considérable.

Gaté a rapporté trois cas d'érythèmes rubéoliformes avec T° à 40°, le tout évoluant en 48 heures.

F.-F. Schwentker et S. Gelman ont vu, sur 180 malades traités par les sulfamides, 10 cas d'érythèmes pour la plupart morbilliformes :

5 cas entre le 9° et le 11° jour ;

3 cas le 4° jour ;

1 cas le 14° jour ;

1 cas le 17° jour.

Citons les observations de Gournay et Le Balch'h (2 cas sur 210 malades). Hogeman et Blake examinent 9 cas à types variables accompagnés de malaises, nausées et température qui est montée parfois jusqu'à 41°.

LE JAUNE D'ACRIDINE. — M. Jaussion, qui a utilisé *larga manu* cette substance dans le traitement de la blennorrhagie, a décrit plusieurs cas d'éruptions : biotropiques, scarlatine, rubéole, varicelle et oreillons, dont les diagnostics ont été confirmés par le service du Docteur Zoeller soit par l'observation clinique, soit par les tests immuno-logiques (R. Dick, Ph. de Schultz, Scharlton). Pas un seul n'était suspect de contagion antérieure.

L'ACIDE PICRIQUE. — Employé contre les brûlures, furoncles, exalte la virulence du streptocoque. Milian a observé deux cas de trisyndromes à la suite de pansements picriques sur des furoncles du cou et des poignets. Dans un autre cas, sur un impetigo de la face interne des cuisses.

LES DÉRIVÉS PHÉNYLQUINOLÉIQUES. — Monnerot-Dumaine a dernièrement insisté sur les manifestations biotropiques de l'atophan (acide phénylquinoléique carboxylique) et de l'atophanyl (sel sodique de cet acide phénylquinoléique et salicylate de soude) qu'il a vues sous formes d'érythèmes scarlatiniformes, urticariens et polymorphes, parfois accompagnés de fièvre (Observ. XI-XII).

QUININE. — On a relevé plusieurs observations des manifestations biotropiques indirectes avec cet agent thérapeutique (Monnerat-Dumaine). (Observ. XIV-XV).

Nous avons vu plusieurs substances chimiques provoquer les mêmes syndromes cutanés et réciproquement une même substance provoquer diverses réactions cutanées, ce qui milite en faveur de la pathogénie que, avec notre maître Milian, nous évoquons pour ces accidents cutanés de la chimiothérapie : le *biotropisme*.

CHAPITRE II

BIOTROPISME CUTANÉ INDIRECT CHIMIOTHÉRAPIQUE

Les manifestations biotropiques indirectes ne sont pas essentiellement différentes, suivant la cause qui leur donne naissance. Des agents « biotropigènes » différents peuvent avoir exactement la même résultante. Rien ne ressemble davantage à un érythème scarlatiniforme arsenical du neuvième jour qu'un érythème barbiturique scarlatiniforme du neuvième jour. Le bismuth comme le mercure peuvent faire apparaître une stomatite fuso-spirillaire.

C'est pourquoi il est possible de faire une étude d'ensemble des divers aspects cliniques du biotropisme indirect chimiothérapique.

Nous étudierons successivement :

1° Les érythèmes du neuvième jour les plus fréquents et qui sont le plus souvent :

- I. — *Erythèmes rubéoliformes.*
- II. — *Erythèmes scarlatiniformes.*
- III. — *Erythèmes morbilliformes.*
- IV. — *Erythèmes maculo papuleux polymorphes.*
- V. — *Erythèmes noueux.*

2° Syndromes à étiologie variable :

- I. — *Urticaire.*
- II. — *Purpura.*

3° Autres manifestations cutanéo-muqueuses biotropiques indirectes de la chimiothérapie :

- I. — *Trisyndrome de Milian.*
- II. — *Lichen plan.*
- III. — *Zona.*
- IV. — *Herpès.*
- V. — *Pityriasis rosé de Gibert.*
- VI. — *Erysipèle.*
- VII. — *Molluscum contagiosum.*
- VIII. — *Furonculose.*
- IX. — *Stomatites.*

1° ERYTHÈMES DU NEUVIÈME JOUR

Les érythèmes du neuvième jour constituent parmi les manifestations cliniques du biotropisme indirect chimiothérapique, une des variétés les plus fréquentes et les mieux connues aujourd'hui.

C'est à M. Milian que revient tout le mérite d'avoir individualisé ce type d'éruption qui affecte, comme nous le verrons à l'étude des symptômes, diverses formes morphologiques reproduisant trait par trait dans certains cas le tableau des fièvres éruptives banales.

Les plus fréquemment observés sont les érythèmes rubeoliformes qui constituent les trois quarts pour M. L. Maigron; ensuite viennent les érythèmes scarlatiniformes, quant aux éruptions morbilliformes, maculo-papuleux, polymorphes et érythèmes noueux ils semblent être les plus rares.

Mais en dehors de l'aspect morphologique de l'éruption ce qui réunit ces érythèmes c'est la date d'apparition au cours du traitement chimiothérapique et le cortège des symptômes infectieux qui les accompagne.

ETIOLOGIE

Fréquence. — Garnier, sur 170 malades traités par les arsénobenzènes a observé 15 érythèmes du neuvième jour de types variés et des deux érythrodermies vésico-œdémateuses soit 8,8 % des manifestations biotropiques et 1,2 % d'origine toxique. E. F. Schwenfker et S. Gelman ont vu 10 cas d'érythèmes

sur 180 malades traités par les sulfamides. Ils sont fréquents avec l'or, les barbituriques et le nirvanol rares avec le bismuth et le mercure.

Sur quels sujets peuvent de préférence survenir les érythèmes du neuxième jour? Ce sont les individus jeunes et surtout ceux qui ont des antécédents riches en maladies infectueuses (angines, fièvres éruptives, érysipèle, etc.); Maigron remarque la fréquence chez les syphilitiques primaires et secondaires alors que ces accidents sont rares chez les syphilitiques tertiaires mais actuellement il y a un grand nombre d'observations d'érythèmes du neuvième jour survenant chez les non spécifiques mais chez les tuberculeux traités par les sels d'or et aussi chez des individus ni bacillaires ni syphilitiques, par l'ingestion des dérivés barbituriques (Milian et Lenormand, Lebœuf et Mollard, Dereux), par le traitement des sulfamides, etc.

Les lésions organiques du foie, reins, capsules surrénales, ou les lésions de la peau, comme le font remarquer Mass et Debon, ne semblent pas, contrairement à l'importance qu'ont ces lésions dans les accidents toxiques, prédisposer aux accidents biotropiques du neuvième jour.

Nous avons vu quelles substances pouvaient donner des érythèmes biotropiques du neuxième jour. Mais ce sont les arsenicaux, les barbituriques, les sels d'or, les sulfamides qui donnent le plus fréquemment ces érythèmes.

Le diagnostic de ce groupe d'érythèmes se pose avec les erythrodermies toxiques mais :

1° Le début est plus tardif, même après avoir toléré assez longtemps la médication.

2° C'est une rougeur inflammatoire débutant par des petits placards eczématiformes, thrycophitoides, envahissant le corps avec infiltration dermique, qui peut arriver jusqu'à l'œdème, desquamation abondante, chute de cheveux, altération des ongles et hypertératose palmo-plantaire.

3° L'évolution est bien plus longue, environ deux mois.

4° Etat ultérieur de sensibilisation définitive même aux doses les plus petites et en conséquence impossibilité de reprise du même traitement.

M. Milian a groupé les arguments qui militent en faveur de la nature infectueuse des érythèmes du neuvième jour.

a) Ces érythèmes « ne reproduisent pas la symptomatologie des accidents présentés par les animaux lorsqu'on leur administre des doses réellement toxiques, c'est-à-dire mortelles ».

b) Ils « sont produits non seulement par le 914 mais par une foule de médicaments le plus divers.

c) La multiplicité des types éruptifs observés au neuvième jour avec un même médicament comme le 914 par exemple, prouve bien aussi la non toxicité des éruptions observées.

d) Le quatrième argument repose sur l'identité avec les maladies infectieuses qu'ils reproduisent, identité mise en discussion, car il est difficile, à l'heure actuelle, d'administrer la preuve biologique, les maladies éruptives dont il est question n'ayant point, à notre connaissance, des microbes causals faciles à voir, ni, jusqu'ici, strictement définis.

e) « Il ne s'agit pas d'une coïncidence puisqu'à chaque injection nouvelle il y a une ou deux reprises quelquefois trois réveils de l'éruption un plus petit et un plus court avec mêmes phénomènes fébriles qui s'épuisent également. »

f) « Les érythèmes du neuvième jour prennent dans les salles d'hôpital une allure épidémique. Inversement les rougeoles peuvent amener des érythèmes mobilliformes inter-thérapeutiques. »

g) « Cette date du neuvième jour d'une cure médicamenteuse est également celle où l'on voit survenir indépendamment de tout érythème d'autres accidents infectieux tels que : angines, coryza, rhumatismes articulaires aigus, etc... »

SYMPTOMATOLOGIE

Ces érythèmes apparaissent en général vers le neuvième jour du traitement quelquefois avant. Le deuxième et cinquième dans les observations récentes de Gougerot, rarement après le onzième. Avec la nouvelle méthode de traitement novarzénobenzoïque par

le Pollitzer (trois jours de suite 0 gr. 90), il semble que l'apparition de ces érythèmes soit plus précoce, entre le 6° et le 7° jour. Ainsi dans le service du Professeur P. Chevalier à l'hôpital Cochin, sur 29 observations, 14 chez des hommes et 15 chez des femmes :

18 sont apparus entre le 6° et le 7° jour.

8 » » » 4° » 5° »

1 est » le 1^{er} jour.

1 » » » 14° »

1 » » » 18° »

Nous trouvons dans ce travail quelques-unes de ces observations inédites. Avec la récente méthode de doses massives de M. Tzank : 1 gr. 50 de 914 en injection intra-veineuse très diluée et goutte à goutte, 3 jours de suite, ils apparaissent plus tôt vers le 5° jour.

Le syndrome infectieux est constitué d'un ensemble de signes qu'on peut retrouver dans presque toutes les variétés d'érythèmes du neuvième jour, quelle que soit la substance médicamenteuse qui éveille l'infection.

1° PÉRIODE D'INVASION. — Il est fréquent de ne pas observer la plus minime des réactions fébriles pendant les jours qui précèdent l'éclosion dramatique de l'infection débutante. En général cependant, on constate une élévation thermique légère à 38°-38°5.

Le début est essentiellement brutal; la scène est généralement ouverte par des *frissons* répétés avec

sensation de froid intense; le malade n'arrive pas à se réchauffer, après une heure au plus, cette scène est suivie par une période d'accalmie avec sudation. La température, qui était à peine au-dessus de la normale, peut monter jusqu'à 40°-40°2. Des vomissements sont presque toujours constatés et empêchent toute alimentation; ils seraient plus fréquemment constatés chez les malades qui ont ultérieurement un érythème scarlatiniforme.

De différents troubles accompagnent le mouvement fébrile : des troubles digestifs, anorexie absolue, la langue saburrale, mais pas de diarrhée. La céphalée est habituelle, tenace, violente, rien ne peut la calmer. L'adrénaline n'amène aucun soulagement; malaise général, courbature avec douleurs articulaires atteignant de préférence les grosses articulations : les genoux, les coudes, les épaules et les hanches. Rarement au cou de pied et au poignet; parfois la douleur se localise au rachis. Très souvent des douleurs musculaires accompagnent les douleurs articulaires et persistent pendant plusieurs jours, même après l'éruption.

Un des signes les plus importants à la fin de cette période, c'est l'*angine* qui, en général, est discrète, n'entraînant aucun trouble fonctionnel et qui passerait absolument inaperçue sans un examen quotidien et méthodique de la bouche. Elle se manifeste par de la gêne et des douleurs à la déglutition. A l'examen de la gorge on trouve, dans la grande majorité des cas, les amygdales hypertrophiées, saillantes, d'un

rouge intense, vernissées (dans l'érythème scarlatini-forme). Dans d'autres cas on peut constater qu'elles sont recouvertes d'un enduit pultacé plus ou moins abondant. Quant aux angines à fausses membranes, elles sont exceptionnelles. A la fin de cette période peuvent également apparaître des adénopathies localisées aux ganglions sous-maxillaires accompagnant l'angine ou bien, plus généralisées et atteindre presque toutes les masses ganglionnaires. Dans les érythèmes rubéoliformes surtout, cette adénopathie peut devenir douloureuse.

Le catarrhe oculo-nasal avec du coryza, du larmolement, de la bronchite, peut venir compléter le tableau clinique pendant cette première période quant l'érythème est morbilliforme, sans que toutefois ce signe soit constant. La température s'est maintenue à 39°-39°5.

2° PÉRIODE D'ÉTAT. — L'éruption apparaît autour du neuvième jour. Elle est constituée d'un exanthème et d'un énanthème qui n'est pas toujours constant, variable suivant les types éruptifs que nous décrirons plus loin.

Les phénomènes généraux subissent une recrudescence. L'examen de la bouche montre une rougeur diffuse inflammatoire plus ou moins marquée de la muqueuse, de la langue, des gencives, de la face interne des joues, et, dans le cas où l'angine est retardée et n'a pas précédé l'éruption d'un jour ou deux

comme c'est fréquent, on peut la constater à ce moment.

L'albuminurie est légère (toujours moins d'un gramme) mais très constante. Garnier l'a toujours trouvée dans toutes ses observations. L'anorexie et un état suburral des voies digestives sont aussi de règle pendant cette période d'éruption.

3° EVOLUTION. — La durée de l'éruption est en moyenne de trois ou quatre jours, pendant lesquels l'éruption peut s'étendre à l'ensemble des téguments, mais elle n'est pas constante et dans certains érythèmes maculo-papuleux elle n'est que de douze heures.

Tous les symptômes rétrocedent progressivement. L'énanthème s'atténue en même temps que l'exanthème; les signes généraux : fièvre, malaise général, céphalée, courbature, ont déjà diminué dès la sortie de l'éruption. Sauf les érythèmes scarlatiniformes, la phase de desquamation n'existe pas et en une semaine environ, tout est terminé.

REPRISE DU TRAITEMENT. — La meilleure preuve que les érythèmes du neuvième jour sont infectieux et non dus à l'intoxication ni à une intolérance, c'est qu'on peut reprendre le traitement, mais que va-t-il se passer?

Dans la plupart des cas, ces accidents réapparaissent au complet mais en décroissant, notablement chaque fois. Rares à la deuxième reprise du traitement, ils sont exceptionnels à la troisième et en tous cas c'est un érythème du neuvième jour « en minia-

ture » (Garnier) de très courte durée, un jour habituellement.

Dans d'autres cas, au contraire, il ne réapparaît que quelques symptômes : exanthème fruste durant quelques heures, s'accompagnant d'un mouvement fébrile.

Mais cette récurrence n'est pas constante; M. Milian pense qu'elle se produit plus particulièrement chez certains malades qui ont une immunité instable et conseille de différer d'une huitaine de jours la reprise du traitement pour permettre au malade de recouvrir son immunité.

LE SANG AU COURS DE L'ERYTHEME DU NEUVIEME JOUR

M. L. Maigron, dans sa thèse, affirme qu'elle n'a jamais trouvé d'*éosinophilie sanguine*. De nouvelles recherches semblent prouver le contraire. Dans sa thèse, Garnier nous dit avoir toujours trouvé une augmentation de 3 % à 10 % des polynucléaires éosinophiles les plus souvent et une seule fois 12 %. Dans une observation de Keim 5 %, dans une autre de Monnerot-Dumaine 4 %.

MM. Ives Bureau et E. Renaud, de Nantes, qui ont aussi bien étudié l'*éosinophilie* au cours des érythèmes du neuvième jour, ont trouvé dans trois cas des chiffres voisins de ceux de Garnier : 6 %, 5 %, 9 %; au contraire, chez des malades atteints d'*érythrodermie*, ils ont trouvé des chiffres élevés. Dans 7 cas, ils ont constaté 19 %, 37 %, 13 % et 15 %. Ils ont étudié la

courbe journalière de l'*éosinophilie sanguine* et ils ont confirmé ce que Garnier avait déjà écrit : que le chiffre n'est pas constant mais oscille.

Donc en face d'un érythème arsenical un chiffre élevé d'*éosinophilie* doit faire craindre l'érythrodermie. En effet l'*éosinophilie* des érythèmes biotropiques est toujours modérée, moins de 12 % surtout fugace, elle disparaît en quelques jours.

Quant aux tests démontrant le rôle de la sensibilisation cutanée dans les érythèmes du neuvième jour, ils ont été étudiés, à propos des accidents cutanés des arsenicaux.

91 % des intradermoréactions se montrèrent *négatives* à Garnier. Dans les cas où, à l'érythème du neuvième jour s'associent des signes d'intolérance, les intradermoréactions sont *positives* deux fois sur trois. Pour cet auteur, la réaction de Prausnitz-Küstner est restée toujours *négative*.

Puente et Cardiviola comme Garnier, ont constaté que cette réaction était toujours négative dans ces érythèmes biotropiques. L. Dekeyser reconnaît que les tests positifs sont très rares dans les érythèmes du neuvième jour.

La recherche des précipitines dans le sérum des malades, ainsi que le transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye se sont toujours montrées *négatives* à Milian.

VARIETES CLINIQUES

I. — ERYTHÈME RUBÉOLIFORME

Ce sont eux qui ont les premiers attiré l'attention de notre Maître Milian et qui ont été à la base de sa nouvelles conception. Sur vingt cas d'érythème du neuvième jour, il en relève quatre du type rubéoliforme.

Cette variété d'érythème biotropique se caractérise par deux symptômes capitaux : l'hypertrophie des ganglions lymphatiques et l'éruption qui affecte deux aspects différents : sur certains endroits éruption morbilliforme, sur d'autres, éruption scarlatiniforme.

La maladie se manifeste sept jours après la première dose thérapeutique, par des signes généraux. La température est à 39°-40° avec frissons, céphalée, visage congestionné, pouls rapide avec quelques vomissements. Cette fièvre dure deux jours environ.

Le plus souvent l'éruption est le premier signe qui attire l'attention vers le neuvième jour, après l'adénopathie qui passe inaperçue. Elle débute toujours par la face, elle gagne suite tout le corps.

1° L'éruption morbilliforme est constituée par une série de macules rosées variant de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'une petite lentille, rondes ou ovalaires, séparées par des auréoles de peau saine comme on le voit dans la rougeole.

2° Des placards rouges scarlatiniformes atteignant de préférence les lombes et les plis de flexion.

L'adénopathie apparaît d'abord au niveau des ganglions sous angulo-maxillaires, où elle est le reflet d'une légère angine érythémateuse; puis le ganglions accipitaux, les cervicaux postérieurs et mastoïdiens, qui sont souvent visibles à l'œil nu. Quelquefois il existe un peu de coriza et généralement un exanthème avec rougeur diffuse sur le pharynx, les piliers et la muqueuse jugale.

Ce tableau clinique, qui est absolument celui de la rubéole, dure trois ou quatre jours, avec disparition progressive de l'éruption et de l'adénopathie.

Mme Spitzer a publié une observation des plus typiques de rubéole biotropique contagieuse, car la malade a contaminé son enfant, qui a fait à son tour, après une incubation habituelle, une rubéole vraie incontestable.

M. Gougerot a publié récemment un très intéressant cas d'érythème biotropique du 5^e jour après le 914, érythème qui était d'abord nouveau, puis *polymorphe*, érythémato-papuleux, enfin *rubéoliforme*. (Obs. N° XVIII.)

II. — ERYTHÈME SCARLATINIFORME

Ce type éruptif est le plus fréquent. M. Milian a vu 9 cas sur 20 érythèmes du neuvième jour. Déjà Thiberge et Ravaut en 1911, Bullaird en 1913, puis Schiff et Silvestre en 1921, ont rapporté des observations

interprétées par Garnier comme érythèmes scarlatini-formes biotropiques du neuvième jour. Actuellement d'innombrable observations de ces éruptions provoquées par une foule de substances chimiques les plus diverses, sont venues enrichir la littérature médicale (Milian, Garnier, Cathala et Friedmann avec l'arsenic; Codvelle et Sohier, Gougerot avec l'or; Monnerot-Dumaine avec l'atophan; P.-L. Schonberg, Newmann et Sharlit avec les sulfamides, etc.).

Période d'invasion. — Elle se caractérise par un début brusque, presque toujours avant l'apparition de l'éruption, c'est-à-dire au septième jour; toujours en fonction du temps et non de la dose médicamenteuse ni du nombre de doses. La température s'élève d'emblée et atteint 39° à 40°. Le pouls s'accélère, le malade éprouve des maïaises, des vomissements, de la céphalée, on a signalé des convulsions et parfois du délire; en même temps apparaît une douleur de la gorge et à l'examen on constate une angine rouge : les amygdales sont tuméfiées et augmentées de volume, les piliers, le voile du palais, sont d'un rouge intense.

La durée de cette période est de trois jours au bout desquels la courbe fébrile décroît et au quatrième jour apparaît l'éruption. L'exanthème est scarlatiniforme; il débute à la racine des membres aux plis de flexion, gagne le dos, le ventre et s'étend aux extrémités. Il est formé d'un fin pointillé d'une teinte rouge écarlate, avec sécheresse de la peau, comme on le voit

dans la scarlatine vraie. On a cité le signe de Pastia. Par endroits il n'existe qu'une nappe diffuse d'un rouge vif.

L'éanthème siège sur les amygdales, les piliers, le voile. De couleur rouge vif, on trouve parfois un enduit blanchâtre. La langue présente une évolution très semblable à celle de la scarlatine. Saburrale au début, elle se dépouille et prend l'aspect enflammé, écarlate, framboisé, comme il est classique de la voir dans la scarlatine.

L'éruption atteint son maximum le lendemain de son apparition puis elle s'éteint progressivement en même temps que la température revient à la normale et que les phénomènes généraux s'atténuent. M. Milián a montré que, si à ce moment on fait une nouvelle dose égale, supérieure ou moindre, on voit réapparaître immédiatement la même symptomatologie, mais en raccourci, avec apparition de la fièvre et l'éruption le même jour et aussi diminution d'intensité et durée des symptômes.

L'albumine est fréquente; elle est signalée par Garnier dans une de ses observations, par Monnerot-Dumaine.

On a signalé des arthrites qui ont l'allure clinique du pseudo-rhumatismes scarlatin.

Le phénomène d'extinction de *Schultz et Charlton* que Gastinel qui n'avait jamais trouvé, a été signalé dans l'observation de Codeville et Sohier. (Obs. N° XVII). Dans celle de Cathala, Garnier et Friedmann,

il était négatif, mais par contre l'ensemencement de la gorge sur gélose du sang, a révélé la présence de streptocoque hémolytique. Chez tous les malades de Jausion envoyés dans le service du professeur Zoeller avec le diagnostic de scarlatine acridinique. Les tests immuno-logiques *R. de Dieck et Ph. de Schultz-Carton* ont été positifs.

On peut conclure avec Netter que le tableau clinique est calqué sur celui de la scarlatine le plus souvent. Pour M. Milian, il y aurait identité. En tout cas, on peut toujours reprendre le même traitement huit à dix jours après la disparition de tous les symptômes.

III. — ERYTHÈMES MORBILLIFORMES

Dans les érythèmes morbilliformes, il n'en va pas autrement et il y a aussi une ressemblance de symptomatologie avec celle de la rougeole.

La fréquence de cette variété est de 4 cas sur 20 érythèmes biotropiques du neuvième jour, pour M. Milian. M. Boutelier donne 42 %, Garnier insiste sur le facteur épidémiologie.

En dehors des phénomènes généraux, ce qui caractérise la phase d'invasion, c'est le coryza léger, larmoiement, quelquefois possibilité de catarrhe oculonasal avec bronchite.

L'éruption est constituée par des taches de trois à six millimètres de diamètre, irrégulières, séparées les unes des autres par des intervalles de peau saine, légèrement saillantes; chacun de ces macules donne à la

main qui palpe, une impression de velouté caractéristique. Comme l'exanthème de la rougeole, l'éruption est douce au toucher. Elle débute par la tête, sur le front, la face et le cou, qui devient vultueux, puis gagne le tronc et les membres pour disparaître en trois ou quatre jours. L'ananthème n'est pas rare et Garnier a observé même une stomatite érythématoplutacée. M. Milian puis M. Flindi ont signalé deux observations d'énanthème avec signe de Koplick.

Marceron et Imbert ont vu un cas d'érythème morbilliforme au cours d'un traitement par injections intra-veineuses de jaune d'acridine. Jausion, qui a utilisé ce médicament, apporte d'autres cas semblables. Flandin a vu un érythème morbilliforme chez un enfant traité par le stovarsol et dont le petit frère, qui ne prenait aucun médicament, fit une rougeole caractéristique.

IV. — ERYTHÈMES POLYMORPHES

Un autre aspect clinique du biotropisme cutané indirect de la chimiothérapie, sont certains érythèmes polymorphes mais qui n'apparaissent pas fatalement le neuvième jour, la date est souvent retardée et ils n'apparaissent que vers le douzième jour ou même un peu plus tard.

Le début se fait d'une façon assez rapide. La fièvre s'élève mais reste modérée ne dépassant pas 39°; il peut y avoir des malaises et de la céphalée. L'éruption apparaît dès le deuxième jour et les éléments sont des

taches arrondies, ovalaires érythémateuses et un peu œdémateuses, telles qu'on les voit dans l'érythème polymorphe. Certains éléments esquissent un soulèvement bulleux à son centre.

Le siège de l'éruption est aussi le même : *au dos des poignets, à la face dorsale des mains, à la nuque*, quelquefois les coudes et les genoux. La durée de l'éruption est plus longue que pour les autres érythèmes que nous venons de voir; ainsi, dans une des observations de Milian, quatre jours après l'éruption il a vu encore une douzaine d'éléments persister au poignet et autant à chaque coude.

La température descend lentement en même temps que l'éruption s'éteint et dans l'espace de douze jours tout redevient à la normale.

Garnier a vu dans le service de M. Milian, en 1928, une véritable épidémie et en deux mois ils ont vu douze malades traités par le 914, présenter ce type d'éruption biotropique. Simon a publié un cas.

Si on reprend le traitement par le même produit chimique, la rechute du syndrome « en miniature » est variable mais il semble que les accès fébriles soient plus fréquents que dans les autres érythèmes du neuvième jour. (Observation de Gougerot, Obs. N° XVIII.)

V. — ERYTHÈMES NOUEUX

On n'ignore pas aujourd'hui que cette éruption peut naître ou réapparaître sous l'influence de cer-

tains médicaments comme les arsenicaux, les iodures, etc.

Elle se présente sous forme de nodosités dermo-hypodermiques arrondies ou ovales du volume d'un haricot à celui d'une grosse noix pas très bien délimitées, de consistance ferme et comme enchassées dans les téguments; la coloration en est rosée, carminée ou violacée et disparaît à la vitro-pression; elles sont douloureuses à la palpation.

Ces syndromes cutanés s'accompagnent de phénomènes généraux : fièvre, état saburral, courbature, quelquefois de douleurs rhumatoïdes ou même arthrites véritables.

Le nombre est variable mais la localisation se fait presque toujours sur les jambes, le dos des pieds, plus rarement aux membres supérieurs et sur le reste du corps.

L'observation du Professeur Rougerot décrit clairement ce tableau qui n'est autre que : « Celui de l'érythème noueux spontané le plus classique ». Dans un cas de Leredde, l'éruption était accompagnée d'arthralgies.

2° SYNDROMES A ETIOLOGIE VARIABLE

I. URTICAIRE. — L'urticaire, dermatose isolée après les travaux de Vogel et William, est un accident banal mais fréquent par la thérapeutique de certains médicaments chimiques. Elle a été signalée par Brouer et Leer en 1912, au cours du traitement par les arseni-

caux, puis de nombreuses observations ont été publiées par Bartet, Lacapère et Lepinay, Noël Milian et Lotte, Monnierot-Dumaine. (Obs. N° XII.)

Nous apportons ici même une observation inédite d'une auticaire survenue le neuvième jour et accompagnée d'une poussée d'herpès aux lèvres. (Obs. N° I.)

La nature infectieuse de certains uticaïres a été mise en relief par M. Milian, qui a insisté sur celles qui se développent à la période d'état ou au déclin de celle-ci et dans celles dites digestives, dont l'infection est apportée par des aliments avariés. Ainsi il a pu guérir par le novarsénobenzol une urticaire digestive datant de deux ans.

Les symptômes varient dans leur intensité plus que dans leur expression clinique, suivant la voie d'introduction et suivant l'agent thérapeutique.

L'éruption urticarienne biotropique peut être :

1° Localisée et représentée par un seul élément de taille variable, de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de un franc, saillante, bien circonscrite, arrondie ou ovallaire, localisée soit à la joue, le front, la paupière, le tronc, le prépuce dans une observation de Noël. Le moment de l'apparition est variable mais la durée ne dépasse pas deux heures.

2° Généralisée. Elle survient habituellement sans symptômes infectueux, sans fièvre, sans céphalée, sans angine; elle affecte alors l'aspect d'un érythème, plus ou moins généralisé, fait d'éléments érythémato-pa-

puleux ortiés, qui confluent par endroits en placards généralement prurigineux.

Quelle qu'en soit la forme, elle peut récidiver par de nouvelles doses du médicament, mais néanmoins on peut continuer normalement et au bout d'un certain nombre de rechutes l'urticaire ne récidive plus.

Mais l'urticaire médicamenteuse toxique est un fait indéniable et la forme la plus intéressante est l'urticaire immédiate nitritoïde de Milian qui simule la crise nitritoïde vraie, mais qui est loin de comporter les mêmes inconvénients.

Valery Radot considère que l'urticaire post-arsénobenzolique relève de l'anaphylaxie ou de la sensibilisation acquise et il aurait pu, dans certains cas, mettre en évidence cette origine anaphylactique par la cutiréaction et l'épreuve de l'anaphylaxie passive. Pour Granier, l'intradermoréaction au 914 s'est montrée toujours négative.

II. PURPURAS. — C'est Blum le premier qui a signalé le purpura infectieux biotropique. Il est en réalité peu fréquent. Néanmoins on a publié plusieurs observations (Milian, Brauer, Leredde-Labbé).

Dans l'observation de Davies, une jeune femme de 23 ans, 12 jours après un traitement mixte arsenico-mercuriel, présente un purpura généralisé avec fièvre et douleurs articulaires. Pas d'hémorragies viscérales et guérison en huit jours.

Dans la récente observation de Lemièrre, cette forme purpurique a réalisé un tableau clinique très impressionnant, l'état général n'était pas profondément atteint, et la guérison est survenue rapidement.

Le début est marqué par des manifestations qui précèdent de 1 à 2 jours (2 jours dans l'observation de Lemièrre) l'enxanthème. Sensation de grande fatigue avec douleurs articulaires accompagnées de gonflements articulaires; des troubles gastro-intestinaux, des vomissements répétés avec, gastralgies, coliques intestinales souvent violentes accompagnées de crises diarrhéiques, de moeléna. Ces manifestations peuvent accompagner l'éruption mais sont, en général, temporaires.

L'éruption est constituée par des pétéchies, plus ou moins mêlées de petites acchymoses; elle affecte surtout les membres inférieurs, mais elle peut se généraliser aux membres supérieurs.

Les poussées se reproduisent à intervalles irréguliers. L'intensité des phénomènes généraux est très variable, comme dans le purpura rhumatoïde spontané. La durée de la maladie est une à deux semaines.

Une autre forme clinique de purpura biotropique serait celui qui accompagne l'angine de Schultz, considérée elle-même par M. Milian comme biotropique et que nous étudierons plus loin.

A côté de ces purpuras infectieux, réveillés surtout par le traitement soit arsenical soit aurique, il y a incontestablement plusieurs variétés de purpuras toxi-

ques post-chimiothérapiques et en voici la classification de Milian :

1° Le purpura aigu accompagnant les crises nitroïdes.

2° Le purpura simplex qu'on voit à certaines doses de médicament.

3° Le purpura avec ecchymoses rappelant la maladie de Verloff avec hémorragies multiples, et anémie.

3° AUTRES MANIFESTATIONS CUTANEO-MUQUEUSES BIOTROPIQUES INDIRECTES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

I. — TRISYNDROME DE MILIAN

Rappelons que c'est en 1928 que M. Milian a décrit cette maladie cyclique trisymptomatique de nature infectueuse. Elle peut éclore à la suite de la chimiothérapie surtout arsenicale.

L'étude clinique montre qu'il est caractérisée par trois éléments qui coexistent et qui donnent à cette affection un aspect très spécial.

1. — De médaillons parakératosiques.

II. — Des zones érythémato-œdémateuses régionales occupant des territoires cutanés importants.

III. — Des vésicules ou des bulles de dysidrose des doigts et des mains.

Deux particularités étiologiques caractérisent le trisynndrome :

1° Il existe presque toujours une porte d'entrée qui sert de point de départ à l'infection.

2° Le germe en cause est vraisemblablement le streptocoque. Le développement du trisyndrome à la suite d'un impétigo phlycténulaire autour d'une plaie, d'une angine à streptocoques, est un puissant argument en faveur de cette hypothèse. M. Milian a trouvé le streptocoque dans les lésions cutanées et Saboureaux, cité par Milian, dit que : « La desquamation pityriasique qu'on trouve si fréquemment dans cette affection, est d'origine streptococcique ».

L'évolution de cette maladie se fait en trois phases :

1° La période début où la dermatose est localisée généralement accompagnée d'une température de 37°5-38°.

2° La période d'état, l'éruption est généralisée et se caractérise par les trois principaux éléments décrits ci-dessus. La température peut atteindre 39°-39°5.

3° La période terminale de desquamation est quelquefois prolongée par de longs séqueles.

L'examen des urines et du sang ne montre pas de modifications importantes.

Nous trouverons de nombreuses observations dans la thèse de Rodriguez Alderete.

II. — LE LICHEN PLAN .

Queyrat et Rabut, en 1921, puis Bushke et Freymann, Frei et Tachau, ont vu des éruptions ayant tous les caractères même histologiques du lichen-plan, sur-

venir sous l'influence d'injections d'arséno-benzènes. Pautrier a vu un cas confirmé par l'examen histologique.

La nature infectieuse du lichen-plan qui paraît très probable à un bon nombre de dermatologistes par ses caractères chimiques (papules planes à réseau opalin, lichen-plan des muqueuses) et histologiques, est confirmée en quelque sorte par la théorie biotropique. Milian le considère comme un tuberculide. Un argument en faveur de la nature infectieuse biotropique de cette dermatose provoquée par l'arsenic et l'or, c'est qu'elle peut guérir par traitement aurique, ainsi Milian a obtenu, sur 15 cas traités par l'or, 5 guérisons et 7 améliorations.

Le tableau clinique du lichen-plan biotropique peut prendre plusieurs aspects :

1° Du lichen-plan ordinaire. L'élément éruptif est une papule typique de dimensions moyennes, d'une tête d'épingle, de forme polygonale, aplatie, quelquefois déprimée ou ombiliquée. Sa surface est lisse, brillante, sa consistance ferme, sa coloration généralement rose jaunâtre. La présence de stries et ponctuations opalines (signe du réseau) s'observent nettement. On reconnaît aussi l'aspect en mosaïque sur les plaques ou nappes étendues avec pourtour de papules isolées.

2° Du lichen-plan à éléments papulo-cédémateux. La papule spécifique est plus grosse, atteignant la dimension d'une petite lentille, peu brillante à cause de

l'œdème qu'elle contient; quelquefois on voit des vésico-bulles naissant sur certaines papules. L'éruption est généralement confluyente, formant de petites plaques avec le quadrillage du lichen normal. Le prurit est, dans ce cas, intense.

3° Du lichen-plan œdémateux érythrodermique, éveillé surtout par le traitement arsenical, dont le diagnostic avec l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale est particulièrement délicat, même après examen histologique, étant donné d'une part, la similitude entre les vésicules œdémateuses de cette dernière dans les régions à épiderme épais (ex.: dos des mains, etc.) avec les papules œdémateuses du lichen-plan, et d'autre part, la possibilité de faire plusieurs biopsies sur une lésion d'érythrodermie pure quand, à côté, on aurait pu trouver du lichen-plan. Milian conseille : a) de choisir la biopsie dans un endroit où les papules se voient au milieu de l'œdème; b) d'examiner de nombreuses coupes à faible grossissement, pour rechercher la région typique.

4° D'érythrodermie lichéniene sèche provoquée par l'aurothérapie à évolution longue et reproduisant l'érythrodermie spontanée du lichen, caractérisée par sa coloration plutôt violacée avec des intervalles de peau saine à contours nettement délimités en jeu de patience au milieu de nappes érythémateuses.

Le lichen-plan bucal aide le diagnostic de cette forme d'éruption biotropique.

III. — ZONA

Ces syndromes représentent un des aspects cliniques du biotropisme indirect. L'identité du zona médicamenteux et du zona spontané a été démontrée par Netter et Urbain au moyen de la réaction de fixation avec le liquide des vésicules, puis par Brunsgard par inoculation à des enfants d'un zona arsenical qui a donné, comme la maladie spontanée, une éruption de varicelle dans le même temps d'incubation. C'est au cours de l'arsénothérapie (Bettement), de la chrysothérapie. Obs. N^{os} II-III.)

IV. — HERPÈS

La localisation est variable, celles des lèvres étant la plus fréquente. L'aspect clinique est quelquefois déformé : il débute non pas par une rougeur ou par quelques vésicules, comme on a coutume de le voir, mais par une plaque œdémateuse rosée et le lendemain apparaissent des petites saillies hémisphériques qui deviennent le jour suivant de véritables vésicules. Margarot a vu un herpès accompagnant un érythème du neuvième jour. Dans notre observation il accompagnait une urticaire apparue le neuvième jour.

V. — PITYRIASIS ROSE DE GIBERT

La symptomatologie et l'évolution de cette dermatose est calquée sur celle de la maladie spontanée qu'elle reproduit. C'est l'arsenic et l'or, les agents thérapeutiques, qui font naître ou réapparaître cette infection.

VI. — ERYSIPELE

Cette dermo-épidermite streptococcique est aussi représentée dans le cadre des manifestations secondaires chimiothérapiques, relevant de la pathogénie biotropique, avec sa symptomatologie habituelle. Citons l'intéressante observation de Milian, dans laquelle nous voyons une femme atteinte de gale faire à chaque nouvelle injection de 914 un impétigo du mamelon, une lymphangite et un *érysipèle en nappe*. Donc trois biotropismes indirects consécutifs.

VII. — MOLLUSCUM CONTAGIOSUM

Il nous faut citer cette affection cutanée qui, sous l'influence du 914, prolifère abondamment. Nous voyons ainsi des malades atteints de quelques rares éléments, faire de véritables poussées.

VIII. — FURONCULOSE

La furonculose constitue avec le zona, l'herpès et l'érysipèle un groupe de manifestations biotropiques indirectes de la chimiothérapie d'une indiscutable évidence. Les poussées de furunculoses dans la chimiothérapie et plus particulièrement dans le traitement par les arsenicaux, sont d'une grande fréquence. Par ailleurs, l'arsénothérapie constitue la meilleur thérapeutique des furunculoses. Les poussées se reproduisent constamment à chaque nouvelle dose mais peu à peu l'intensité de l'éruption diminue et finit par disparaître complètement.

IX. — LES STOMATITES

Stomatites mercurielles et bismuthiques. — D'une morphologie assez banale, sont celles qui ont été décrites dès le début de l'emploi de ces deux thérapeutiques, faciles à interpréter si l'on a présent à l'esprit l'importance du saprophitisme buccal dans sa pathogénie. Ces stomatites doivent être considérées comme la forme la plus vraisemblable et la plus banale du biotropisme chimique indirect. Nous ne voulons pas entrer dans leur description classique, mais disons seulement que les sels solubles de bismuth donnent des stomatites de même évolution et de même symptomatologie que les sels solubles de mercure. Les sels insolubles de bismuth donnent des stomatites comparables, par leur évolution et leur symptomatologie, aux stomatites de l'huile grise.

Stomatites arsenicales. — Nous signalons la rareté de ces stomatites arsenicales dont Denarie résume la symptomatologie en disant qu'elles ne sont qu'une forme des stomatites ulcéro-membraneuses. C'est déjà là une opinion que nous aurions pu adopter à l'égard des stomatites du bismuth et du mercure. On ne saurait trop souligner que des médications aussi différentes que le novarséno-benzol, le sel de mercure, puissent, par une pathogénie autre que le biotropisme, donner des résultats si comparables.

Les stomatites auriques. — Elles ont été signalées pour la première fois par Noguère, Moore, Gougerot

et Photinos. Depuis les descriptions de Milian, on sait qu'un grand nombre de ces stomatites ne sont que des lichens-plan, réveillées par la chrysothérapie, sans contester toutefois l'existence des stomatites toxiques telles que les stomatites gangréneuses, par exemple le cas de L. Bernard et Lemièrè.

Le tableau clinique est différent suivant le stade d'évolution. Dans le premier stade, le malade se plaint d'une sensation d'excoriation ou bien il souffre d'une dysphagie douloureuse. A l'examen de la bouche on note une légère rougeur des amygdales et du voile du palais, c'est le stade érythémateux diffus. A ce premier stade succède un aspect opalin laiteux. Blancheur « comme quand on a bu du lait », notait déjà Wurtzen, et il n'est pas rare de voir des papules blanches analogues à celles du lichen-plan. Enfin des érosions étendues, superficielles, oedémateuses, douloureuses au moindre contact, constituent la troisième période. La stomatite lichénienne aurique peut aller jusqu'à la transformation bulleuse des papules (Milian) et revêtir un caractère très grave.

La guérison survient en huit à quinze jours; quatre semaines dans les formes sérieuses. Gougerot et Blum ont décrit une stomatite aurique, érythémateuse, purpurique et ulcéreuse, qu'ils considèrent comme toxique. Milian pense qu'il s'agit d'une forme congestive du lichen-plan muqueux.

Angine de Schultz. — Au cours de la chimiothérapie par l'or, le mercure, le bismuth et dernièrement par les sulfamides, on peut voir apparaître l'angine décrite par Schultz accompagnée d'altération de l'état général, d'une asthénie très spéciale, d'une diminution considérable des granulocytes du sang, quelquefois ictète, troubles nerveux et d'autres signes accessoires, serait toxique pour un certain nombre d'auteurs. M. Touraine, qui vient d'en faire l'étude des conditions étiologiques, sur 311 observations, a constaté que les syndromes agranulocytaires médicamenteux, aussi bien que les qualités de primitifs, obéissent à des lois épidémiologiques et endémiologiques qui régissent la plupart des maladies infectieuses.

Zikowski a été le premier à reconnaître l'étiologie infectieuse de cet accident. M. Milian en fait une manifestation biotrope, ses arguments étant les suivants :

« 1° Les syndromes de l'angine agranulocytaire
« existent indépendamment de toute intervention
« médicamenteuse et c'est à titre de maladie idiopathique, qu'elle a été découverte par Schultz.

« 2° On l'observe non seulement avec l'arsenic mais
« aussi avec les sels bismuthiques.

« 3° Dans les observations publiées, il n'est pas rare
« de trouver la coexistence de septicémies diverses.
« Lemièrre, Laporte, Brocard et Frumusan ont, chez
« deux malades atteints d'agranulocytose avec anémie
« aplastique, découvert à l'examen histologique de

« la moelle osseuse après la mort, de nombreux amas
« de streptocoques, visibles à l'examen direct. Cette
« importante constatation nous permet de penser à
« l'origine streptococcique de ce syndrome.

« 4° Les doses de médicament injecté sont en général faibles ou moyennes. »

Nous ne pouvons pas, actuellement, apporter des conclusions définitives, cependant nous croyons que l'inoculation directe de la moelle osseuse par le streptocoque ou ses toxines, peut donner des résultats plus précis dans l'étiologie de l'agranulocytose et c'est dans ce sens que nous orienterons nos futures recherches.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Urticaire biotropique du neuvième jour (inédite et personnelle).

Nom : M. V..., auxiliaire aux P.T.T., est soumise au dispensaire de l'Institut Fournier au traitement anti-spécifique par le 914.

Le 25 janvier, injection de 0 gr. 30.

Colique sans diarrhée le soir même de la piqûre, forte céphalée.

Herpès 24 heures plus tard.

Le 2 février 1938, 0 gr. 45.

Le 4 février 1938, 0 gr. 60. Les vésicules d'herpès persistent. Le soir, 9 jours après la première piqûre, apparition d'une éruption érythémato-œdémateuse (urticaire) sur les avant-bras, les mains et les régions inguinales, extrêmement prurigineuses. Plaques urticariennes typiques lenticulaires sur le dos de la main droite.

Le 7 février 1938, la face antérieure des poignets est brune, bleuâtre. Les genoux étaient enflés, douloureux à l'interligne articulaire. Poussée d'herpès à la lèvre inférieure. Léger dermographisme saillant à la strie d'épingle. Langue très saburrale,

mais ni vomissements, ni diarrhée. Démangeaisons sur le cuir chevelu.

Le 11 février 1938, les plaques érythémateuses sont presque complètement éteintes, mais on en voit encore les traces. Le prurit persiste encore, léger. Les régions antérieures des poignets conservent encore une teinte café au lait foncé. La région supérieure du bras où l'érythème a disparu conserve une sensibilité par la strie à l'épingle a détermine une rougeur de deux à trois centimètres de large. Langue toujours saburrale.

Le 15 février 1938, le traitement est repris par le novar.

Le 16 février 1938, pas de démangeaisons. Le soir de la piqure, légère élévation de la température; la peau est indemne et la malade dit : « Je me rappellerai toujours de la crise de démangeaisons que j'ai eue. » (9^e jour).

Le 18 février 1938, 6 gr. 60 de novar sans accident.

OBSERVATION N° II

Accidents muqueux et rubéole au cours d'un traitement de lichen-plan, par les sels d'or et zona arsenical.

Nom : Mme M..., atteinte de lichen-plan, fait, après la troisième injection de 0 gr. 20 de chrysalbine, une éruption rubéoliforme sur tout le corps. La même malade fait à la 6^e piqure, formant un total de 0 gr. 70 du même sel, une stomatite ulcéreuse avec des ulcérations œsophagiennes et des organes génitaux.

Quelques années après, à l'occasion d'une nouvelle poussée de lichen-plan, la malade est traitée par le stovarsol et dix jours après elle fait un zona de la région génito-crurale.

OBSERVATION N° III

Eruption scarlatiniforme, herpès et zona biotropiques chez la même malade (Inédite et personnelle).

Mme M..., âgée de 42 ans, reçoit dans le service de M. Milian, pour un lupus érythémateux :

Le 3 octobre 1936, 0 gr. 10 de crisalbine;

Le 6 octobre, 0 gr. 30 de crisalbine;

Le 10 octobre, 0 gr. 40 de crisalbine.

Le 12 octobre (9 jours après la première piqûre), apparition d'une éruption scarlatiniforme généralisée, constituée d'un pointillé en petites taches de la grosseur d'une lentille au maximum, précédée la nuit antérieure de frissons, céphalée, saignements de nez.

Le 3 novembre 1936, reprise du traitement par la crisalbine, 0 gr. 30 sans incident.

Le 28 janvier 1938, au cours d'un nouveau traitement par la crisalbine à l'Institut Fournier, poussée d'herpès aux lèvres.

Le 13 mai 1938, on commence un traitement par le myobi. 1 cc.

Le 18 mai, 1 cc. de myobi.

Le 24 mai (11 jours après la première injection), apparition d'un zona sacré droit, très bien limité allant du rachis jusqu'à la ligne médiane en avant de 15 cm. de hauteur. Tendance hémorragique de plusieurs éléments; très douloureux, ayant empêché le sommeil deux nuits.

OBSERVATION N° IV

Erythème scarlatiniforme du premier jour (Inédite et personnelle).

Garçon, âgé de 6 ans et demi, traité par le sulfarsénol.

Le 11 mai 1938, I.V. de 0 gr. 12 de sulfar.

Le 12 mai, apparition d'une éruption scarlatiniforme dissémi-

née, généralisée, formée d'un pointillé rose qui conflue en nappes au tiers inférieur de la face externe des avant-bras, à la face postérieure des cuisses et à la région fessière. La face est légèrement prise. Pas d'angine ni d'énanthème. Ganglions épitrochléens et inguinaux, légère céphalée, pas de vomissements; température 37°7, pouls 120. Albumine 0.

Le 17 mai 1838, l'éruption a complètement disparue; on reprend le sulfar sans incident.

OBSERVATION N° V

Erythème du neuvième jour (inédite).

Nom : Lucie, 23 ans, syphilis secondaire BW + + +.

Pollitzer les 16, 17, 18 octobre 1935.

Le 20 octobre, la malade s'est aperçue d'une éruption sur le dos des mains et des avant-bras; elle est formée par des petites taches de couleur rouge vif, leurs dimensions sont variables, elles confluent par endroit pour former des placard qui s'effacent à la pression. L'éruption s'accompagne d'un prurit très intense et d'une sensation de brûlure. Pas de fièvre, un petit ganglion indolore, dur, immobile dans le creux axillaire droit. Le voile du palais est un peu rouge. Les taches sont devenues plus pâles le 22 octobre et, en mars 1936, on recommence un Pollitzer sans incident.

OBSERVATION N° VI

Erythème du neuvième jour (inédite).

Nom : Eugène, 27-ans, ajusteur, accident primaire, BW —.

Pollitzer les 11, 12, 13 janvier 1932.

Le 18 janvier est apparu un érythème morbilliforme siègeant à la face, aux membres supérieurs et à la partie supérieure du tronc. Il n'est pas prurigineux. Il existe une rougeur de la cavité

buccale, les yeux sont brillants. La température est à 39,2 le soir, 27,9 le matin. Il existe des ganglions axillaires cervicaux de la taille d'un pois. La langue est sale. Sur les mains et les doigts les éléments sont plus gros et plus rouges.

Le 19 janvier, l'éruption a complètement disparu à la face et sur le tronc, aux mains seulement persistent quelques éléments érythémateux.

Pollitzer, mars 1932 et juin 1932, sans incident.

OBSERVATION N° VII

Erythème du neuvième jour (inédite).

Nom : Pierre, 25 ans, employé au métro. Chancre + + +.

Pollitzer les 28, 29 et 30 décembre 1933.

Le 3 janvier 1934, existence d'un érythème très marqué à topographie rubéoliforme, mais dont les éléments sont constitués par des papules prurigineuses.

Le 5 janvier, l'éruption devient confluyente, surtout au niveau de la face et des membres. Disparitions en 5 jours.

OBSERVATION N° VIII

Exanthème hémorragique fébrile post-arséno-benzolique (Lemierre) (résumée).

Age : 34 ans.

Le 8 novembre, la malade reçoit pour un petit « bouton » vulvaire une injection IV de 0 gr. 15 de 914 très bien toléré.

Le 13 novembre, 0 gr. 30 de 914 à midi. A 17 heures, elle se lève, mais aussitôt debout elle pâlit et est prise de vertiges, de vomissements abondants et d'une douleur lombaire en barre très intense.

Du 13 au 16 novembre, la douleur lombaire s'atténue peu à peu, mais les vomissements persistent en même temps qu'un état d'asthénie extrême.

Le 16 novembre, huit jours après la première injection de novarsénobenzol, apparition d'une éruption généralisée sur tout le corps, mais prédominant à la face et constituée par des placards rougeâtres avec aspect hémorragique des conjonctives; en même temps, la malade ressent un mal à la gorge intense. Dans la journée, les placards cutanés s'élargissent et deviennent confluents, et prennent une couleur ecchymotique. La température monte à 39°.

Le 17 et le 18 novembre, la température se maintient entre 39° et 40°. La face s'œdématise, l'éruption fonce de plus en plus. La douleur pharyngée devient plus vive. L'asthénie est considérable; à aucun moment, il ne se produit d'épistaxis, d'hémorragies gingivales, de métrorragies, ni d'ématuries.

Le 19 novembre, la malade est entrée à l'hôpital Claude-Bernard, la maladie étant en pleine évolution.

Le professeur Lemière, qui l'examine, avoue se sentir impressionné et il se remémore la phrase célèbre de Trousseau concernant certains varioleux à la vue de ces malades « qui semblent avoir été plongés dans un bain de jus de raisin ». La température est à 39°2, pouls à 90, respiration 10 par minute, la langue humide un peu rouge, le pharynx normal. L'examen des viscères et du système nerveux ne montre rien de spécial. Dans les urines, il y a ni albumine, ni glucose, mais seulement de l'urobiline. Enfin, si pendant 24 heures encore l'aspect général demeure inchangé, une amélioration rapide se dessine à partir du 21 novembre. En 48 heures, la température revient définitivement à 37°; la bouffissure de la face disparaît; l'éruption perd son caractère hémorragique et prend une coloration rose pâle.

Le 23 novembre, BW positif.

Le 26 novembre, état général excellent, plus d'exanthème, aspect tout à fait normal de la malade.

Du 26 novembre au 9 décembre, 8 injections intra-veineuses de 0 gr. 01 de cyanure de Hg et 4 I.M. de 3 cc. de quimby très bien supportées.

10 décembre, 0 gr. 05 de 914; quelques heures après, frissons et température à 39°3.

Le 12 décembre, tout est rentré dans l'ordre. La malade refuse le traitement par le 914.

OBSERVATION N° IX

Erythème morbilliforme biotropique dû au stovarsol.

Mme C..., souffrant d'un syndrome dysentérique, se soumet à un traitement par le stovarsol : 0,75 le 26 novembre 1933 et 1 gr. chaque jour pendant 4 ou 5 jours.

Le 4 décembre, soit huit jours après la première prise de stovarsol : fièvre, mais pas de catarrhe oculo-nasal; le lendemain, éruption morbilliforme généralisée d'emblée à tout le corps. Quelques ganglions cervicaux. Pas de Koplik. Stomatite. Vers le 3^e jour, l'éruption commençait à pâlir, mais il devait persister longtemps des marbrures sur les téguments.

OBSERVATION N° X

Furonculose déterminée par l'acétylarsan.

Mme A... n'a jamais eu ni acné, ni furonculose et, de façon générale, aucun accident staphylococcique. En 1933, après un essai de sulfarsénol abandonné, car il déterminait de la stomatite, Mme A... reçoit une série d'injections d'acétylarsan. Au cours de ce traitement, elle présente un gros furoncle de la fesse, à évolution torpide. En 1934, un mois après le début d'une nouvelle série d'acétylarsan, la patiente présente un orgelet de l'œil droit, d'allure traînante. Il disparaît avec la cessation de l'acétylarsan.

OBSERVATION N° XI

Erythème scarlatiniforme au 9° jour d'une cure d'atophan.

S..., âgé de 38 ans, éthylique, aurait pris 4 grammes d'atophan le 7 septembre 1934. Le 15 au matin, éruption scarlatiniforme très nette, mais respectant les membres inférieurs. 38°5. Langue un peu saburrale, examthème. Légère bouffissure de la face. Un peu de délire tenant à l'éthylisme. Disparition rapide de l'exanthème, sans desquamation.

OBSERVATION N° XII

Urticaire au 9° jour d'une cure d'atophan.

B... prend 1 gramme d'atophan par jour à partir du 20 août 1934, pendant quelques jours. Le 27 au soir apparaissent deux plaques urticariennes aux fesses; le lendemain, l'éruption urticarienne s'est étendue à divers points du corps; il y a un peu de fièvre.

Le malade n'est pas un urticarien habituel.

Quelques semaines après, il a pu reprendre le traitement phénylquinoléique sans nouvelle éruption.

OBSERVATION N° XIII

Erythème au 9° jour d'un traitement peronal de calomel.

Une jeune fille de 16 ans prend 0 gr. 54 de calomel chaque jour à partir du 26 août 1934. Le 2 septembre : fièvre, angine légère, adénites cervicales. Le lendemain, éruption morbilliforme très nette, se généralisant très rapidement. Ni Koplik, ni stomatite, ni catarrhe oculo-nasal, ni diarrhée. En certains points, l'éruption constitue bientôt des placards à contours géographiques. La maladie évoque plutôt la rubéole que la rougeole. Puis, l'éruption disparaît au 4° jour. Le 12 août apparaît un bouquet d'herpès labial.

OBSERVATION N° XIV

Zona apparu 9 jours après le début d'un traitement quinique.

Une diabétique de 68 ans contracte le paludisme et prend du sulfate de quinine pendant quelques jours. Neuf jours après la première dose (qui était de 1 gr.), la malade commence à ressentir une violente névralgie intercostale. Cette névralgie était zona-teuse, car dans son territoire apparut, 9 jours après, un zona tout à fait typique, accompagné d'une adénopathie axillaire.

OBSERVATION N° XV

Erythème du 9^e jour à la suite d'un traitement quinique péroral.

Pierre L..., 8 ans, fait une cure perorale de quinine du 16 au 20 octobre 1934. Le 24 octobre, érythème morbilliforme atténué, sans catarrhe oculo-nasal; fièvre à 38°5. Dès le lendemain, la fièvre et l'éruption décline déjà.

Ces cinq dernières observations ont été relevées récemment par Monnerot-Dumaine.

OBSERVATION N° XVI

Erythème scarlatiniforme récidivant et ictère biotrophique au cours d'un traitement antisypilitique.

(Cathala, Garnier et Friedmann).

M. Al..., 19 ans, accident primaire. Ultra-positif.

2 décembre 1931, injection I.V. de 0 gr. 15 de 914. Température 37°8.

3 décembre, injection I.V. de 0 gr. 30 de 914. BW négatif.

5 décembre, injection I.V. de 0 gr. 45 de 914. Température 37°5.

8 décembre, injection I.V. de 0 gr. 60 de 914. Température 40°2.

9 décembre, une éruption scarlatiniforme apparut sur le thorax, les membres, respectant la face, non prurigineuse, énanthème, ni vomissements, ni diarrhée.

10 décembre, BW négatif, Injection de quimby.

14 décembre, injection de quimby.

15 décembre, température 39°5. Réapparition de l'exanthème et de l'énanthème; sans vomissement ni prurit.

17 et 21 décembre, injection de quimby et le malade est adressé à l'hôpital Claude-Bernard du service de M. Gougerot où il était. A l'examen, gonflement des amygdales et signes de Pastia.

Le 23 décembre, le phénomène de Schultz-Charton négatif, mais l'ensemencement de la gorge sur gélose au sang révèle la présence de streptocoques hémolytiques.

Le jour suivant, disparition complète de l'éruption.

Le 28 décembre, injection de quimby.

Le 2 janvier, injection de quimby.

Le 6 janvier, injection de quimby. Apparition d'un ictère léger mais franc. Mis au cyanure de Hg. 15 injections. L'ictère rétro-cède et, le 27 janvier, disparaît. On reprend le novar 0 gr. 30. Température 39°3 et érythème scarlatiniforme généralisé avec énanthème diffus, injection conjonctivale, larmolement, courbature, et disparition de l'éruption en 48 heures.

Le 3 février, I.V. des 0 gr. 45 de novar. Réapparition des mêmes phénomènes généraux et éruptifs, mais moins violents et très fugaces.

1^{er} mars, I.V. 0 gr. 75 de novar sans réaction générale ni locale.

Le 6, 11 et 16 mars, 0 gr. 90 I.V. de novar sans la moindre réaction générale ni locale.

OBSERVATION N° XVII (résumée)

Scarlatine biotropique du 9^e jour au cours d'un traitement par la crisalbine.

M. M..., adjudant, 51 ans, reçoit :

Le 19 janvier 1932, 0 gr. 10 de crisalbine. Légers malaises. Température à 38°.

Le 26 janvier, 0 gr. 10 de crisalbine. Mêmes phénomènes.

Le 2 février, 0 gr. 40 de crisalbine. Ni malaises, ni température le même jour, ni le lendemain, mais le 4 février, la céphalée reprend avec, cette fois, dysphagie et vomissements. L'angine rouge, la teinte framboisée de l'oro-pharynx, la température à 38°, annonce l'éruption qui, le matin du 5 février, apparaît au pli du coude, à l'aîne, puis se généralise. La fièvre est violente : 40°, le pouls à 110.

Le 6 février, M... présente la plus belle scarlatine que nous avons vue depuis longtemps.

Le 8 février, tous les signes commencent à disparaître. La langue est lisse et vernissée et la desquamation est celle de la scarlatine typique.

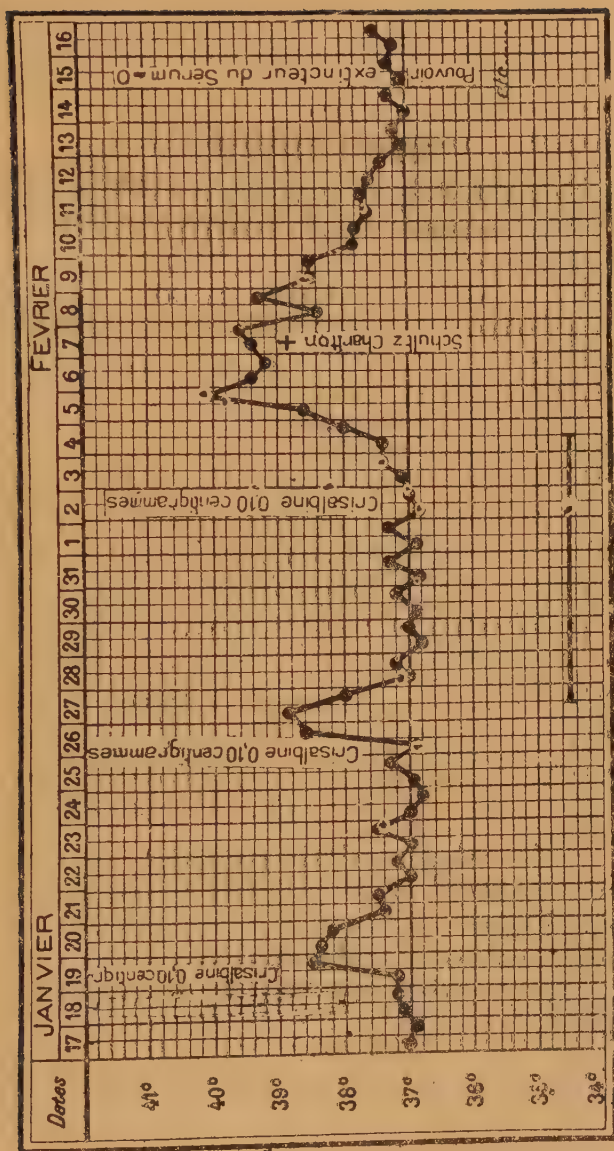
Le 19 mars, le malade quitte le service de M. Zoeller.

Le phénomène d'extinction de Schultz-Charlton s'est montré positif le 6 et le 12 mars.

La formule sanguine montre des anomalies : polynucliose 87 % et éosinophilie 10 %.

Par contre, on n'a pas pu mettre en évidence des streptocoques hémolytiques dans l'oro-pharynx, mais cette recherche a été poursuivie par Molles et a été faite tardivement.

L'intradermoréaction avec une solution de crisalbine à 1 % a été analogue à celle qu'ont présenté d'autres sujets pris comme témoins.



OBSERVATION N° XVIII

Erythème biotropique du 5^e jour, arsenical d'abord, nouveaux, puis polymorphe érythématopapuleux et enfin rubéoliforme.

(Gougerot.)

Malade âgée de 18 ans. Syphilis secondaire; BW, Hecht négatifs; reçoit :

Le 6 mars, I.V. 0 gr. 15 de 915.

Le 7 mars, I.V. 0 gr. 30 de 914.

Le 9 mars, I.V. 0 gr. 45 de 914.

Le 11 mars, douleurs sur les jambes. A l'examen : éruption bilatérale et grossièrement symétrique dont les éléments sont tous des nouures typiques, l'aspect clinique est celui de l'érythème nouveau le plus classique. Température 38°.

Le 12 mars, début de transformation échyмотique.

Le 13 mars, apparition d'éléments papuleux arrondis uniquement dermiques, érythémateux. Transformation échyмотique complète des nouures, apparition aux pommettes de quelques vésicules.

L'aspect à cette date est celui d'un érythème polymorphe érythémato-papuleux. Certaines macules rappellent l'herpès « Iris » classique.

Le 14 mars, même aspect, mais apparition d'un érythème rubéoliforme fait d'un placard scarlatiniforme sur les fesses, la région lombaire, les fosses iliaques et l'hypogastre et d'une éruption morbilliforme sur le thorax et les seins.

Du 14 mars au 16 mars, atténuation des divers éléments éruptifs. Température à 37°.

Le 16 mars, tout est rentré dans l'ordre. On fait une série de bismuth, puis on reprend le 914 qui est bien toléré.

CONCLUSIONS

I

Cette revue générale montre le grand nombre d'accidents de la chimiothérapie qui peuvent relever de la pathogénie *biotropique* et de la difficulté à l'heure actuelle de :

1° Limiter le domaine de cette pathogénie. Il s'élargit constamment et il est probable que dans l'avenir il aura plus gagné qu'il n'aura perdu. De nouveaux faits sont venus s'ajouter à l'étude pourtant si poussée que Milian avait publiée en 1929.

2° En préciser le mécanisme :

- a) Agressivité du germe.
- b) Vulnérabilité du terrain.

II

La liste des principaux médicaments chimiques connus comme « biotropigènes » (Monnerot-Dumaine), s'est enrichie de plusieurs corps chimiques. Elle est, par ordre du pouvoir *biotropique* ainsi formée : arsenicaux organiques, nirvanol, barbituriques, iodure de potassium, or, sulfamides, jaune d'acridine, acide picrique, bismuth, mercure.

III

Parmi les syndromes cutanés biotropiques indirects de la chimiothérapie les mieux individualisés, sont les *érythèmes du neuvième jour*, qui ont une évolution courte et dont la nature infectieuse est prouvée par leur incubation, leur invasion fébrile, la fréquence d'une angine et d'adénites, la formule sanguine et la multiplicité des types éruptifs. Il faut bien les distinguer des éruptions tardives ou *érythrodermies vésiculo-œdémateuses* à évolution longue et qui ne sont pas d'origine infectieuse mais toxique et qui contre-indiquent toute reprise du même traitement. Avec la méthode de Pollitzer dans l'arsénothérapie, le temps d'incubation semble plus court de 6 à 7 jours.

V

Evidence incontestable du *biotropisme* dans le zona, herpès, furonculose et stomatites chimiothérapiques. Nécessité de recherches ultérieures pour ran-

ger certains syndromes (lichen-plan, angine de Schultz) parmi les maladies biotropiques, car leur nature infectieuse n'est pas démontrée d'une manière évidente.

V

Possibilité, toujours après un intervalle de quelques jours, de continuer sans encombre la médication chimique jusqu'aux doses thérapeutiques les plus fortes; toutefois il faut être prudent et savoir poser le diagnostic du syndrome *biotropique* avant de continuer le traitement.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU

Vu : le Président de la thèse,
GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
C. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — GENERALITES

BROUARDEL. — Les intoxications. Etude de l'arsenicisme. (Thèse de Paris 1917.)

BLUM et CLARY. — Les lichen-plan médicamenteux. (*Monde Méd.*, 1935, p. 1660.)

CARVALLO T. — Algunas consideraciones sobre la quimioterapia de la sífilis. (*Gaz. méd. de Caracas*, 20 nov. 1935, p. 347-350.)

CHARBONNEL. — Etude clinique de quelques manifestations de biotropisme. (*Gaz. méd. de Nantes*, 15 sept. 1933 et 1^{er} sept.)

DEBENEDETTI. — Le biotropisme. (*L'art médical*, n° 89, 15 fév. 1930, p. 31.)

GATE, THIERS et CUILLERET. — L'allergie dans les accidents cutanés de la chimiothérapie antisyphilitique. (Comm. au V^e Congrès des Dermatologistes. Lyon 1934.)

W. HEUCK (de Munich). — Erythèmes du 9^e jour de Milian (*Méd. Klin.*, XXX, n° 12, 23 mars 1934.)

HENRI. — Les sensibilisations tissulaires : revêtement cutané. (*Société de Médecine militaire*, séance du 11 oct. 1934.)

JAUSION et DE LIMA. — Le rôle du sol hématique dans les infections et les intoxications contingentes; du biotropisme à l'intolérance. (*Sc. Méd. Pratique*, 1^{er} juin 1933).

JAUSION, PECKER et MEERSSEMAN. — Infections biotropiques et associations morbides. (*Presse méd.*, 3 déc. 1927, p. 1473.)

MILIAN. — Le biotropisme. (Baillière, 1929, Paris.)

MILIAN. — Les éruptions morbilliformes biotropiques sont des rougeoles. (*Rev. franç. de Dermatol. et vénér.*, déc. 1926, p. 633.)

MILIAN. — A propos du biotropisme. (*Bull. soc. méd. des Hôp. de Paris*, 31 mars 1930, p. 508.)

MILIAN. — Les érythèmes du 9^e jour ne sont ni anaphylactiques, ni toxiques, mais infectieux. (*Paris méd.*, 19 janv. 1935, p. 74.)

MONNEROT-DUMAINE. — Quelques observations des phénomènes biotropiques peu connus. (*La Prat. Méd. du Caire*, fév. 1936.)

MONNEROT-DUMAINE. — Les érythèmes du 9^e jour avec plusieurs observations personnelles. (*Soc. royale de méd. d'Egypte*, séance du 21 févr. 1935.)

NETTER et URBAIN. — Réaction des fixations dans un cas de zona arsenical et de zona après injection de bismuth. (*C.R. de la Soc. de biologie*, 12 avril 1924.)

OTIVEROS F.-P. — Les phénomènes d'activation et réactivation microbienne et le biotropisme de Milian. (*Pres. méd.*, Paris,

RAPPIN (de Nantes). — Considérations sur l'étiologie des maladies infectieuses. (1933, 1 vol., Imprim. de Bretagne, Nantes.)

RICHTER. — Biotropisme. (*Deut. méd. Woch.*, n° 34, 24 août 1934, p. 1268.)

SIDI E. — Contributions à l'étude des accidents de la chimiothérapie. (Th. Paris 1932.)

SEGUEIRA. — Biotropisme (Milian). (*Brit. S. Dermat.*, nov. 1931, 553.)

TZANCK. — Intolérance et biotropisme. (*Bull. soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 mars 1930, p. 508.)

TZANCK A., PAUTRAT et KLOTZ H.-P. — Un cas de polynévrite et d'érythrodermie aurique. (*Bull. de soc. méd. des hôp.*, 19 mars 1934, p. 432.)

II. — ACCIDENTS BIOTROPIQUES DES ARSENICAUX

BERTACCHI S., MENDÈS, DE CASTRO. — Da recidiva da saram po pela açcao bistro pica dos arsenicaes. (*Rev. assoc. paulista de Méd.* 9: 179-182, sept. 1932).

V^e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française, Lyon, juillet 1934. — Les accidents cutanés au cours des traitements antisyphilitiques.

— Rapports de : DEKEYSER (de Bruxelles), MARGAROT (de Montpellier), MILIAN (de Paris).

— Discussions de : PAUTRIER, PRIETO, RAMEL, GASTINEL, etc...

Parmi les communications, citons :

— P. RAVAUT. — A propos des érythèmes du 9^e jour et des érythrodermies arsenicales.

— MAY (de Montévideo). — Les accidents cutanés des traitements antisyphilitiques.

— TZANCK A. — Quelques réflexions sur les accidents cutanés de la chimiothérapie antisyphilitique.

— TZANCK et Mlle JAMET. — Les éruptions du 10^e jour (érythrodermies larvées et rash de la chimiothérapie).

— BUREAU et RENAUD. — Eosinophilie et érythèmes arsenicaux.

COLE H. et MACCASKY. — Accidents toxiques dus aux arsénobenzènes (*Journ. of the amer. med. assoc.* XCVII, n^o 13, 26 sept. 1931).

CATHALA J., GARNIER et FRIEDMANN. — Erythème infectieux récidivant et ictère biotrope au cours du traitement antisyphilitique (*Soc. méd. Hôp. de Paris*, séance du 10 juin 1932).

CARRERAS et VILLANOVA (de Barcelone). — Lichen plan arsénical (Communication au Congrès des Dermatologistes, Lyon, 1934)

BOUTELIER. — Les accidents cutanés des arsénobenzènes (*thèse*, Paris, 1930).

GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzols (*Gazette méd. de France*, 15 avril 1930, p. 191).

GARNIER. — Les érythèmes des arsénobenzoles : éruptions éry-

thémateuses survenant chez les syphilitiques traités par les arsénobenzols (*Thèse*, Paris, 1929-1930, chez Jouve).

KEIM. — Erythème du 9^e jour (*Arch. of Derm. and Syph. de Chicago*, mars 1935, p. 291).

GOUGEROT et P. FRUMUSAN. — Erythème biotrope du 5^e jour après « 914 », érythème d'abord nouveau puis « polymorphe », érythème papuleux enfin rubéoliforme (*Ann. de mal. vén.*, 31 : 422-426, juin 1936).

GOUGEROT et BROUET. — Erythème biotrope du 2^e jour au cours d'un traitement par le « 914 » (*Ann. de mal. vén.*, 30 : 850-852, nov. 1935).

LACAPÈRE et LEPINAY. — Eruptions urticariennes localisées à la suite d'injections d'arsénobenzols (*Bull. soc. franç. de Derm.*, mars 1923).

LEBOURG. — Stomatite arsénicale (*Rev. franç. de Dermat.*, IX).

MASSOT (de Rennes). — Difficulté d'interprétation de certains accidents de l'arsénothérapie (*Bull. soc. de Dermat. et Syphil.*, 9 nov. 1933, p. 1461).

MILIAN. — A propos de la communication du Dr MASSOT (*Bull. de la Soc. de Derm. et Syph.*, 14 déc. 1933, p. 1664).

MILIAN. — Les érythèmes interthérapeutiques du 9^e jour (*Acad. de Méd.*, n^o 20, 25 mai 1933).

NETTER. — Le zona arsenical, sa nature varicelleuse (*Ass. des pédiatres hollandais*, 26 sept. 1925).

MILIAN et LAFOURCADE. — (Bulletin soc. de dermat. et syphiligr., 9 juil. 1925, p. 351.)

PAUTRIER. — Lichen-plan post arséno-benzolique. (Réun. dermat. de Strasbourg, 6 janv. 1931, in *Bull. de la Soc. de dermat. et syph.*).

TOURNEUX, FABRE et GADRAT. — Erythème scarlatiniforme à la suite d'injection de stovarsol (*Soc. de méd. et chirurg. de Toulouse*, juillet 1931).

SPITZER (Mme). — Rubéole biotrope du 9^e jour chez la mère et rubéole vraie chez l'enfant transmise par la mère (*Paris méd.*, 31 août 1935, p. 151).

III. — BIOTROPISME AURIQUE

ASDERY. — Les auriques biotropiques (*Paris méd.*, 21 janv. 1933, p. 62).

CODVELLE et SOHIER. — Scarlatine biotropique après injection de sels d'or (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1^{er} juillet 1932).

COSTE, FORESTIER et BOURDERON. — Accidents biotropiques dus à l'or ; réactions focales ; bronchite aurique (*Soc. méd. des Hôp. de Paris*, séance du 1^{er} juillet 1932).

DUMAREST, LEBŒUF, MOLLARD et PAIRE. — Intoxication biotropique, intolérance au cours des accidents au cours de la chrysothérapie (*Journ. de méd.*, 25 avril 1932).

GOUGEROT et STEWART. — Lichen-plan post-aurique (*Soc. franç. de derm. et syphiligr.*, 14 février 1935).

GOUGEROT, BURNIER et COHEN, et PATTE. — Erythrodermie aurique (*Bull. soc. franç. de derm. et syphiligr.*, sept. 1932).

GOUGEROT. — Des accidents de la chrysothérapie (*Journ. des praticiens*, 24 août 1935, p. 545).

GHERBRANT, DAVID et D'HOUE. — Lichen-plan d'origine aurique (*Journ. des sc. méd. de Lille*, 6 mai 1934, p. 361).

MILIAN. — Traitement du Lichen-plan par l'or (*Soc. franç. de derm. et syph.*, séance du 6 juillet 1933).

MILIAN. — La stomatite aurique (*Rev. franç. de derm. et ven.*, janvier 1935, p. 37).

MILIAN. — Angine de Schultz et érysipèle au cours d'un traitement par la crisalbine (*Ibid.*, janvier 1935, p. 47).

SCHIELLENZ. — Herpes Zoster in Krysalgantur (*Zeitschrift für Tuberkulose*, XI, 1934).

IV. — BIOTROPISME BARBITURIQUE

CAUSSADE, TARDIEU et LACAPÈRE. — Toxicodermie au luminal ayant simulé la rougeole (*Bull. de la soc. méd. des Hôp.*, n° 24, 3 juillet 1925).

CAUSSADE, TARDIEU et LEJARS. — Contribution à l'étude de la

pathogénie des accidents cutanés, muqueux des barbituriques (*Soc. méd. des Hôp.*, 27 nov. 1925, p. 1483).

DEPREUX. — Erythème du 9^e jour dû au rutonal (*Bull. Soc. méd. des Hôp.*, n° 20, 8 juin 1928).

MILIAN et LENORMAND. — Erythème dû 9^e jour dû au véronal (*Soc. franç. de dermat. et syph.*, 10 mars 1927).

MADDEN G. — Nirvanol éruptions (*Arc. dermat. and syphil.*, 26, 1065, déc. 1932).

SCHMJTZ et LEMANT. — Intoxication par les barbituriques (*Paris méd.*, n° 30, 28 juillet 1934).

V. — BIOTROPISME PAR SUBSTANCES CHIMIQUES DIVERSES

CHARLIER J., MASSON R. et WEGNER B. — Eruption morbilliforme consécutive à l'injection intra-veineuse de cyanure de mercure (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*, 24 avril 1934).

CLÉMENT, SIMON, BRALEZ, DUREL et PERETON. — Cervicovaginite hémorragique et ulcéro-membraneuse au cours d'un traitement bismuthique (*Bull. soc. dermat. et syphil.*, n° 1, janv. 1933, p. 83).

JAUSION, PECHER et MEDIONI. — Des accidents de l'acridinathérapie (*Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*).

LEHMANN A.-J. et HANTLUK P.-J. — Recherches expérimentales sur l'intoxication par l'atophan (*Arc. of Intern Medecine*, LII, n° 9, sept. 1933).

MILIAN. — Stomatites mercurielles et bismuthiques (Nouvelle pratique de dermatologie).

PRUNET. — Cyanure de mercure et stomatites (*Thèse*, Paris 1934).

SCHREINER K. et VERER. — Milians érythème des 9^e tages (*Arch. für Derm. und Syphil.*).

GATE. — Erythèmes rubéoliformes généralisés (*Soc. franç. de dermat., filiale de Lyon*, déc. 1937).

F.-F. SCHWENTKER et S. GELMAN. — Erythèmes morbilliformes (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, août 1937, n° 61, p. 136).

HOGEMAN et BLAKE. — Erythèmes du 9^e jour par les sulfamides (*J. Ame. assoc. méd.*, août 1937, n° 109, p. 642).

